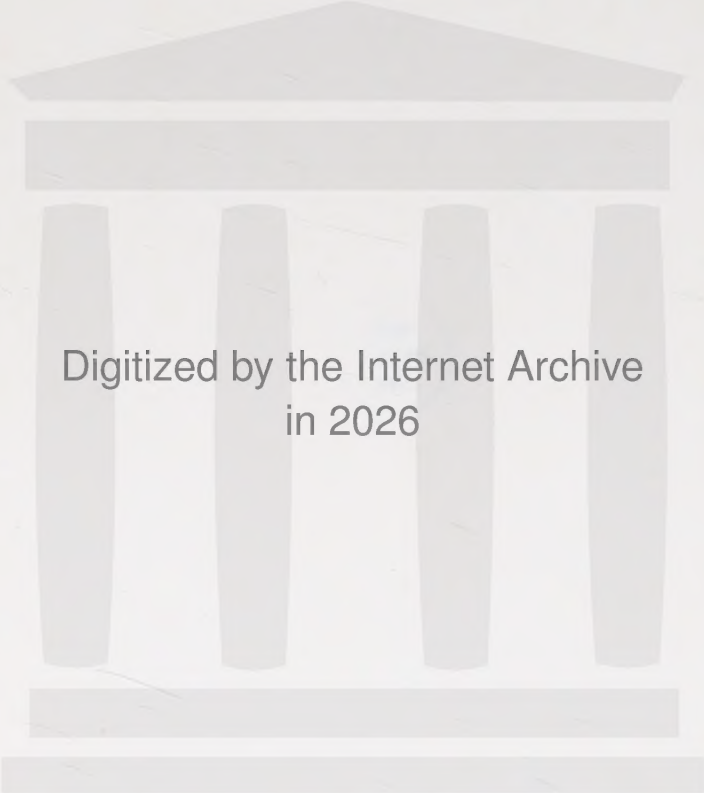


Die Antigeninduzierte Histaminausschüttung
in Diagnostik und Therapiekontrolle
der Insektengiftallergien

Diss. Erlangen 1983

von
Hubert Nüßlein
aus
Bamberg





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut und Poliklinik für klinische Immunologie und Rheumatologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Kalden

Die Antigeninduzierte Histaminausschüttung in Diagnostik und Therapiekontrolle der Insektengiftallergien

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Hubert Nüßlein

aus

Bamberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. H.W. Baenkler

Korreferent: Prof. Dr. J.R. Kalden

Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.1983

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	4
2. DERZEITIGER KENNTNISSTAND	5
2.1. Die IgE - vermittelte Reaktion	
2.1.1. Vorbemerkungen	
2.1.2. Sensibilisierungsphase	6
2.1.3. Antigen-Antikörper-Reaktion und Mediatorenfreisetzung	8
2.1.4. Mediatorenwirkungen	10
2.2. Aktuelle Allergiediagnostik	13
2.2.1. Anamnese	
2.2.2. In vivo Diagnostik	14
2.2.2.1. Karenztest	
2.2.2.2. Expositionstest	
2.2.2.3. Hauttest	15
2.2.3. In vitro Diagnostik	17
2.2.3.1. Bestimmung des Gesamt IgE	18
2.2.3.2. Bestimmung des spezifischen IgE	
2.2.3.3. Bestimmung des spezifischen IgG	19
2.2.3.4. Bestimmung der antigeninduzierten Histaminausschüttung	20
2.2.3.5. weitere Labormethoden	21
2.2.3.6. Gegenüberstellung der Testverfahren im Überblick	
2.3. Theorie der Hyposensibilisierung	24
2.3.1. Schutzantikörper - Bildung	
2.3.2. Zelluläre Mechanismen	25
2.3.3. Regulation durch Anti - Idiotypen	



	Seite
2.3.4.	spontane Hyposensibilisierung 26
2.3.5.	Dauer der Hyposensibilisierungstherapie
2.4.	Diagnostik und Therapie mit Bienen- und Wespengift
3.	PROBLEMSTELLUNG 28
4.	MATERIAL UND METHODEN 29
4.1.	Patienten
4.1.1.	Einschlußkriterien
4.1.2.	Ausschlußkriterien
4.1.3.	Verteilung
4.2.	Hyposensibilisierungstherapie 30
4.3.	Testverfahren 31
4.3.1.	Anamnese
4.3.2.	Expositionstest 32
4.3.3.	Hauttestung
4.3.4.	Bestimmung des Gesamt - IgE 33
4.3.5.	Bestimmung des spezifischen IgE 34
4.3.6.	Bestimmung des spezifischen IgG
4.3.7.	Bestimmung der Antigeninduzierten Histaminausschüttung 35
4.3.7.1.	Methode
4.3.7.2.	Anwendung 36
5.	ERGEBNISSE 38
5.1.	Vorbemerkungen zur antigeninduzierten Histaminausschüttung
5.1.1.	Standardkurve

	Seite
5.1.2. Bewertung	38
5.1.3. Giftleerwerte	
5.2. Patienten	40
5.3. Zusammenfassung	67
5.3.1. Diagnostik im Überblick	
5.3.2. Verlauf im Überblick	71
5.3.2.1. Therapiekontrolle	
5.3.2.2. Nachweis blockierender Faktoren	76
5.3.2.3. Nachweis zellulärer Mechanismen	79
6. DISKUSSION	80
7. ZUSAMMENFASSUNG	84
8. Literaturverzeichnis	86

1. EINLEITUNG

Innerhalb der Allergologie weist die Überempfindlichkeit gegen Insektengift insofern eine Sonderstellung auf, als die davon Betroffenen im Falle jedes weiteren Stiches vital gefährdet sind. Den Grad dieser Gefährdung zu messen ist daher ein wesentliches Ziel der allergologischen Forschung. Von noch größerer Bedeutung ist indes die immunologische Überwachung der Hyposensibilisierungstherapie; hier geht es nicht nur um die Frage, ob die Behandlung eine Änderung der Überempfindlichkeit herbeigeführt hat, sondern insbesondere ob ein erneuter Stich ohne nennenswerte Rückwirkungen vertragen wird. Die Antwort gibt zwar mit Bestimmtheit der nächste Insektenstich, doch kann dies keine befriedigende Lösung darstellen. Die aus diesem Grunde entwickelten Testverfahren, hier vor allem die in-vitro Untersuchungen, dienen der Schätzung des verbliebenen Restrisikos. Sie sind durch eine zu geringe Zuverlässigkeit belastet. Daher sollte eine in-vitro Technik, die, ohne den Patienten zu belästigen oder zu gefährden, natürliche Verhältnisse imitiert, auf ihre Aussagekraft bezüglich der Diagnose und des Hyposensibilisierungserfolges geprüft und ihre Wertigkeit gegenüber anderen Techniken ermittelt werden.

2. DERZEITIGER KENNTNISSTAND

2.1. Die IgE - vermittelte Reaktion

2.1.1. Vorbemerkungen

Dem Immunglobulin E und den in der IgE - vermittelten Reaktion freigesetzten Mediatoren werden heute eine ganze Reihe von wichtigen physiologischen Funktionen zugeschrieben; die traditionelle Vorstellung von der obligat krankmachenden Wirkung wird deshalb zunehmend verlassen.

Neben dem IgE, das z.B. durch Bindung an die Oberfläche von Makrophagen und durch Komplementaktivierung die Immunantwort verstärkt, beeinflusst vor allem der Mediator Histamin eine Reihe von Leukozytenfunktionen und hat Anteil an der Regulation der T - Lymphozyten vermittelten Immunantwort durch Stimulation der T - Suppressorzellen (22,29,39,51, 55,96).

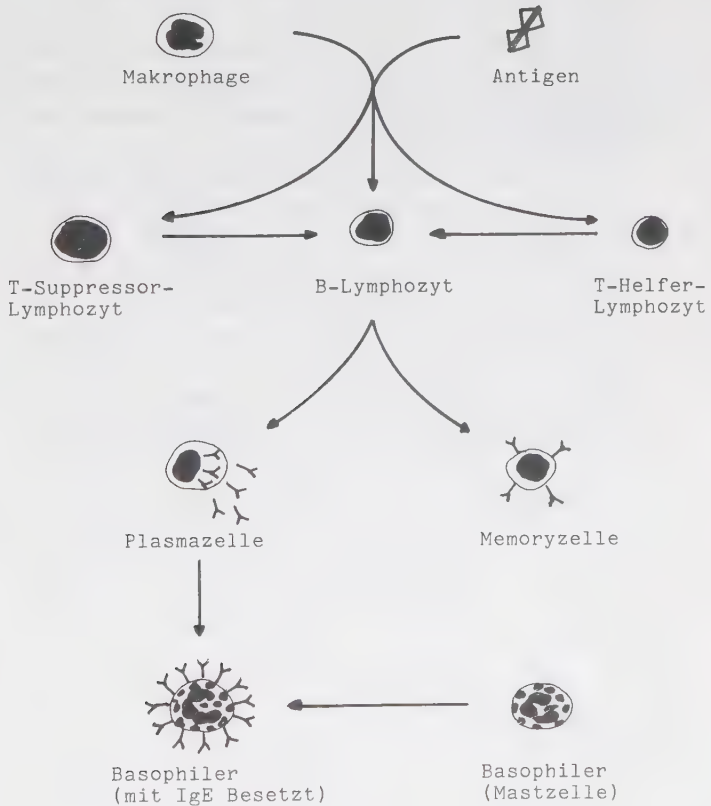
Pathologische Bedeutung erlangt die IgE - vermittelte Reaktion dann, wenn sich das IgE - System des Organismus gegen bestimmte Antigene sensibilisiert und bei erneutem Kontakt mit unverhältnismäßig starker Mediatorenfreisetzung antwortet.

Bevorzugte Allergene sind von Vielzellern stammende hochmolekulare Substanzen, z.B. Mehl, Pollen oder Insektengifte. (29,39,124,125)

Vielfach werden sie dem Organismus auf unphysiologische Weise präsentiert, wie z.B. Insektengift durch Stich oder die Sensibilisierung wird durch lokale Gegebenheiten wie Schleimhautbeschaffenheit,

Infektion etc. begünstigt (29,63,123,126,133). Bei einem Großteil der Patienten liegt eine genetisch determinierte und durch konstitutionelle Faktoren modifizierte Bereitschaft zur allergischen Reaktion, eine sog. allergische Diathese, vor (1, 16,29,55,60,96,100,101,117,124,126).

2.1.2. Sensibilisierungsphase



Das in den Organismus eingedrungene Antigen wird von Makrophagen aufgenommen. Deren Bedeutung liegt nun darin, das Antigen in einer Form zu präsentieren, die auf B - und T - Lymphozyten aktivierend wirkt. Unter dem regulierenden Einfluß von T - Helfer- und T - Suppressorzellen differenzieren die antigenspezifischen B - Lymphozyten zu langlebigen Gedächtniszellen und zu IgE - Antikörper produzierenden Plasmazellen, die beim nächsten Allergenkontakt mit massiver Antikörperfreisetzung reagieren.

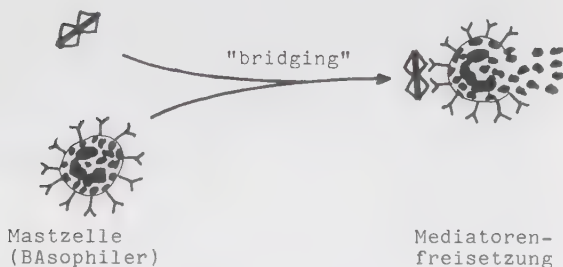
Suppressor- und Helferzellen kooperieren also mit den Makrophagen und steuern zusammen als funktionelles Netzwerk nicht nur die Spezifität sondern auch die Quantität der IgE - Immunantwort; ohne deren Mitwirkung ist keine Antikörperproduktion möglich. (16,18,29,37,38,39,47,48,55,57,60,61,67,68,96,113,114,117,124)

Die von den Plasmazellen gebildeten IgE-Antikörper besitzen die Fähigkeit zur Zellbindung und lagern sich mit ihren Fc - Teilen bevorzugt an die Oberfläche von basophilen Granulozyten und Mastzellen; freie Antikörper stehen dabei in einem Gleichgewicht mit zellgebundenen. (12,13,23,29,39,46,48,52,55,57,67,75,96,112,124)

2.1.3. Antigen - Antikörper -Reaktion und Mediatoren-freisetzung

Erst mit der Fixierung der IgE-Antikörper an den Blutbasophilen und Mastzellen im Gewebe kommt dem IgE-System pathogene Potenz zu:

Antigen



Dringt das Allergen nun erneut in den Organismus ein, so wird es von den spezifischen IgE-Antikörpern erkannt und in einer Antigen-Antikörperreaktion gebunden. Bei Bindung an freie oder Einzelfixation an zellgebundene IgE ergeben sich allerdings noch keine krankmachenden Konsequenzen:

Nur wenn gleichzeitig zwei zellständige IgE-Moleküle ein Antigen gemeinsam festhalten, kommt es zur Instabilität der Basophilenmembran und damit zur Mediatorenfreisetzung. Für diesen sogenannten "Brückenschlag" oder "bridging" ist also ein definierter Abstand der determinanten Gruppen am Aller-

gen-Molekül bzw. der IgE-Antikörper auf der Zellmembran nötig. (12,19,29,48,53,54,57,67,75,106,126) Ausmaß und Stärke der Degranulierung werden von einer Reihe endogener und exogener Einflüsse modifiziert:

So vermindern beispielsweise Adenosin, beta-adrenerge Stimulatoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, bestimmte Prostaglandine, der Komplementfaktor C 3b und sogar Histamin selbst die Degranulierung; der basophilen-membranstabilisierende Effekt von Di-Natrium-Chromo-Glycicum (DNCG) wird zur Allergieprophylaxe ausgenutzt.

Eine verstärkende Wirkung auf die Mediatorenfreisetzung haben z.B. Acetylcholin, alpha-adrenerge Stimulatoren, beta-Rezeptoren-Blocker, H₂-Rezeptoren-Blocker, bestimmte lösliche Faktoren von mononukleären Zellen u.s.w. (14,29,35,39,55,66,96,109,126)

Verschiedene Stoffe sind auch in der Lage unter Umgehung der IgE-vermittelten Reaktion eine Mastzell- bzw. Basophilendegranulation hervorzurufen: IgG-Subklassen, die Komplementbestandteile C 3a und C 5a, Proteasen, Compound 48/80, Dextran u.s.w. (10,34,35,41,57,61,107,109)

Weiterhin wurde im Bienengift ein Mastzelldegranulierendes Peptid nachgewiesen, das ebenso ohne Antigen-Antikörper-Reaktion zur Instabilität der Basophilenmembran führt (57,105,128).

2.1.4. Mediatorwirkungen

Erst die pharmakologischen Wirkungen der freigesetzten Mediatoren sind für die allergischen Symptome verantwortlich. Entsprechend der Degranulierung der Basophilen (Mastzellen) existiert auch eine Beeinflussung der Mediatorwirkungen an der Zielzelle:

Vor allem das vegetative Nervensystem moduliert über Erhöhung oder Senkung des intrazellulären cyclo-AMP/cyclo-GMP - Quotienten die Wirkung des Histamins und der anderen Mediatoren:

- Stimulation der alpha-adrenergen und cholinergen Rezeptoren verstärkt (14,19,115),
 - Stimulation der beta-adrenergen Rezeptoren vermindert (11,14,29,115)
- die Mediatorenwirkung.

Histamin

ist hauptverantwortlich für die unmittelbar einsetzende klinische Symptomatik und wirkt über Permeabilitätssteigerung, Kontraktion glatter Muskulatur und Sekretionssteigerung (11,29,39,48,55,67,85,96,132).

Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRSA)

führt nach verzögertem Wirkungsbeginn zur Symptomprotrahierung, vor allem bekannt im Bereich der Bronchiolen (29,39,48,50,55,67,96).

Kinine (z.B. Serotonin und Kallikrein)

besitzen eine verwandte Wirkung zum Histamin, wenn auch abgeschwächt (29,55,66,96,109)

Prostaglandine (PG)

wirken sowohl vasokonstriktorisch (Prostaglandin E) als auch vasodilatatorisch (PG F). Lungenständige Mastzellen liberieren vor allem Prostaglandin D₂, das bronchokonstriktorisch wirkt. (29,55,96)

Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis (ECF-A)

Der ECF-A lockt eosinophile Granulozyten an, die ihrerseits eine Vielzahl von Enzymen freisetzen, die die meisten Mediatoren inaktivieren und somit die Beendigung der allergischen Reaktion herbeiführen. (20,29,39,55,96,109)

Neutrophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis (NCF-A)

wirkt chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten, die wiederum ECF-A abgeben. (39,66,96)

Platelet Activating Factor (PAF)

bewirkt eine Aggregation und Degranulierung von Thrombozyten. (29,39,67,96)

Die aufgezählten Mediatorwirkungen äußern sich in folgenden klinischen Symptomen (nach 77):

subjektive Symptome:

- | | |
|------------------------|--------------|
| - Schwindelgefühl | - Übelkeit |
| - Engegefühl im Thorax | - Angst |
| - Schwächegefühl | - Todesangst |

objektive Symptome:

- Schwellung
- generalisierte Urtikaria
- Quinke-Ödem
- Heiserkeit
- Giemen
- Dyspnoe
- verwaschene Sprache
- Erbrechen
- Inkontinenz
- Zyanose
- Blutdruckabfall
- Kollaps
- Bewußtlosigkeit
- Atem- und kreislaufstillstand

2.2. Aktuelle Allergiediagnostik

Die diagnostischen Möglichkeiten der Allergologie lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: zum einen in Testungen am Patienten selbst und zum anderen in reine Laborassays, für die lediglich das Blut des Patienten nötig ist.

Eine Sonderstellung nimmt die allergologische Anamnese ein, da sie keinen Test im engeren Sinne darstellt, aber erst ihre Auswertung den gezielten Einsatz der anderen Methoden ermöglicht.

Von den bisher routinemäßig eingeführten Testverfahren kann keines als überragend oder gar allein gültig bezeichnet werden. Die Diagnose einer Allergie wird deshalb immer durch Zusammenschau mehrerer Nachweismethoden gestellt.

Alle Testmethoden sind mit Vor- und Nachteilen behaftet, worauf sowohl bei der Darstellung der einzelnen Methoden wie auch zusammenfassend (Vgl. Tabelle 1) eingegangen wird.

2.2.1. Anamnese

Die allergologische Anamnese ist sehr gezielt zu erheben und dem mit ihrem Umgang vertrauten Arzt zu überlassen.

Es sollen dabei möglichst genau der klinische Schweregrad der Allergie sowie eventuell verantwortliche Allergene erfaßt werden.

Leider ist es oft schwierig, allergische Symptome als solche zu objektivieren und von rein psychischen und vegetativen Einflüssen zu trennen.

Die Anamnese leitet die sinnvolle Anwendung weiterführender diagnostischer Maßnahmen ein und stellt das entscheidende Kriterium für die anzuwendende Therapieform dar. (5,6,33,42,44,55,71,83,102,108,118,119)

2.2.2. In - vivo Diagnostik

2.2.2.1. Karenztest

Der Patient hat den Kontakt mit dem mutmaßlichen Allergen über einen angemessenen Zeitraum zu vermeiden; bessern sich die Symptome während der Allergenkarenz entscheidend, so gilt der Verdacht als bestätigt. (115)

Wichtige Vorteile sind in der Regel geringer Aufwand und Patientenfreundlichkeit im Sinne von Risikolosigkeit.

Der Karenztest ist nur sinnvoll, wenn das Fernhalten des Allergens garantiert werden kann. Bei einem zumindest mehrwöchigen Zeitaufwand kann immer nur ein Antigen geprüft werden.

2.2.2.2. Expositionstest

Der Expositionstest provoziert das allergische Geschehen unter ärztlicher Kontrolle. Dabei wird von objektiver Seite Schwere und Ursache der allergischen Reaktion beurteilt. Die Testung findet am sensibilisierten Organ oder Organverband selbst statt; die Antigenapplikation erfolgt auf dem jeweils zweckmäßigen Weg, z.B. endonasal bei allerg-

ischer Rhinitis, oral bei Nahrungsmittelallergien, durch Stich bei Insektengiftallergien u.s.w. (17, 26,70,71,118,130)

Die Antigenexposition ist der zuverlässigste Test. Sie ist auch gut zur Beurteilung eines Behandlungserfolges z.B. nach Hyposensibilisierung geeignet. (26,70,118)

Es besteht die Gefahr der anaphylaktischen Reaktion, weswegen der Provokationstest nur mit entsprechend großem Aufwand durchführbar ist. (26, 115,130)

Weiterhin kann die Sensibilisierungslage des Patienten verändert werden und deshalb beim nächsten natürlichen Kontakt mit dem Antigen eine möglicherweise sogar verstärkte Reaktion resultieren. (62,87)

Der Provokationstest ist ebenso wie der Karenztest nur sinnvoll, wenn der dringende Verdacht auf ein bestimmtes Antigen gegeben ist, da immer nur ein Allergen geprüft werden kann.

2.2.2.3. Hauttest

Der Hauttest stellt im Prinzip auch einen Expositionstest dar, jedoch wird dem Antigen nicht das entsprechende Schockorgan, sondern die Haut als repräsentatives Testorgan exponiert. Theoretische Grundlage bildet die Vorstellung, daß die IgE-Antikörper und MAstzellen im ganzen Körper verteilt sind und es deshalb auch bei Antigenkontakt der Haut zu einer lokalisierten

allergischen Sofortreaktion kommen muß, die dann gut sichtbar und objektivierbar ist. (6,8,17,26, 29,33,42,44,55,70,76,82,88,94,95,98,99,108,110, 119,131)

Die Hauttestung erlaubt es, mehrere Antigene gleichzeitig zu prüfen und eignet sich deshalb dann besonders gut, wenn eine Vielzahl von Antigenen als auslösende Ursache in Frage kommen. Die Durchführung ist sehr einfach und das Ergebnis kann nach kurzer Zeit abgelesen werden. (30, 98,115)

Durch Aufbringen eines Antigens in steigender Konzentration kann die zur Hyposensibilisierungstherapie nötige Initialdosis, z.B. bei der Insektengiftallergie, bestimmt werden (sog. "Haut-tiration"). (33,42,119,131)

Gewichtigste Nachteile sind ebenso wie beim Expositionstest die mögliche Änderung der aktuellen Sensibilisierungslage und die Gefahr der anaphylaktischen Reaktion; bei Testung potenter Allergene ist zudem in seltenen Fällen die Erstsensibilisierung möglich. (42,71,79,83,99,118,131)

Die zu beobachtende Reaktionsstärke des Testungsergebnisses ist nicht mit dem klinischen Schweregrad der Allergie korreliert. (6,26,70,71,76,95) Der Kutantest fällt in relativ hohem Prozentsatz falsch negativ oder falsch positiv aus (26,42,93, 118); viele Einflüsse sind verantwortlich:

- aktuelle Einflüsse des vegetativen Nervensystems modifizieren die Reaktionslage (29)
- die Einnahme mancher Medikamente (z.B. Kortikoide, Antihistaminika, Epinephrin etc.) vari-

- iert die Reaktionsbereitschaft der Haut (3, 30,132)
- Nichtberücksichtigung von Hauterkrankungen, die eine Anwendung des Hauttestes verbieten (3)
 - bei naher Antigenverwandtschaft kommt es zu Kreuzreaktionen (64,82,108,118)
 - Irritation der Haut bei Testdurchführung (94)
 - das zu testende Antigen enthält selbst vasoaktive Stoffe, z.B. Histamin (55,65,128)

2.2.3. In - vitro Diagnostik

In der modernen Allergologie besteht in zunehmendem Maße die Forderung nach zuverlässigen In vitro Methoden , da sie gegenüber den Testungen am Patienten gewichtige Vorteile haben.

a) Gemeinsame Vorteile

Für den Patienten ergeben sich keinerlei Belastungen oder Gefährdungen, seine Sensibilisierungslage wird nicht verändert. (2,3,26,110,111)
Es handelt sich um standardisierte Verfahren, deren Resultate gut reproduzierbar und untereinander vergleichbar sind, d.h. man kann sie sowohl im Sinne einer Verlaufskontrolle eines Patienten wie auch im Vergleich mehrerer Patienten untereinander anwenden.

Wichtig ist auch die Möglichkeit der Probenaufbewahrung und des Probenversandes. (3,15,26,94)

b) Gemeinsame Nachteile

ES muß mit teuren und aufwendigen Markertechniken gearbeitet werden , da die Konzentrationen der nachzuweisenden FAKtoren alle unter der Empfindlichkeitsgrenze herkömmlicher Methoden liegen. (11,81)

Bisher konnte noch keine eindeutige Korrelation von in vitro - Testergebnissen mit dem tatsächlichen klinischen Ausprägungsgrad der Allergie gefunden werden. (26,71,79,84,95,119)

2.2.3.1. Bestimmung des Gesamt -Immunglobulin E

Die Bestimmung des Gesamt-IgE erfaßt alle freien IgE-Antikörper im Serum ohne Berücksichtigung ihrer Spezifität. Sie kann deshalb keine Allergie nachweisen, sondern lediglich eine grobe Orientierung über die Bereitschaft des Individuums zur allergischen Reaktion geben. (3,26,29,57,71,84,119,127)

Sie gibt einen Hinweis zur Erkennung einer atopischen Diathese. (3,4,26)

2.2.3.2. Bestimmung des spezifischen IgE

Es werden nur diejenigen antigenspezifischen IgE-Moleküle nachgewiesen , die sich als freie Antikörper im Serum befinden; die meisten sind jedoch an Zelloberflächen, vor allem an Mastzellen bzw. Blutbasophile gebunden (vgl. 2.1.2.) und entziehen sich der Bestimmung. (3,17,26,29,33,45,57,59,76,79,81,82,84,88,93,94,95,102,110,119,127)

Da die freien IgE-Moleküle nur eine kurze Halbwertszeit besitzen, ist der Zeitpunkt der Testung entscheidend, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden:

Eine zu frühe Messung nach Antigenexposition des Patienten wird negativ, weil sämtliche Antikörper im Zuge des allergischen Geschehens verbraucht wurden, eine zu späte Messung wird negativ, weil die freien IgE-Moleküle im Verhältnis zu den zellständigen nur eine kurze Lebensdauer besitzen. Dieses Problem stellt sich vor allem bei der Diagnose der Insektenstichallergien, bei denen die Bestimmung des spezifischen IgE weniger zuverlässig als bei anderen Allergien ist. Der Zeitpunkt der Messung ist hier besonders wichtig, weil nur ein gelegentlicher Antigenkontakt stattfindet und neue IgE-Antikörper induziert. (3,76,79,81,82,84,94,99)

2.2.3.3. Bestimmung des spezifischen IgG

Der Nachweis von antigenspezifischen IgG-Antikörpern gelingt derzeit nur für wenige definierte Allergene wie zum Beispiel für Bienen- und Wespen-gift. IgG-Antikörper bilden sich während der Hypo-sensibilisierungsbehandlung und sollen für die Besserung der klinischen Symptomatik verantwortlich sein, ihr Nachweis ist deshalb auch in erster Linie nicht zur Allergiediagnostik, sondern zur Therapieüberwachung brauchbar. (3,17,45,59,70,84,119,127)

2.2.3.4. Bestimmung der antigeninduzierten Histaminausschüttung

Vollblut oder gewaschenen Leukozyten wird das Antigen zugesetzt und das als Produkt der ablaufenden IgE-Reaktion freiwerdende Histamin quantitativ bestimmt. (11,15,25,45,49,69,70,72,74,77,84,90,91,92,108,111,122,128)

Die antigeninduzierte Histaminausschüttung bietet neben den gemeinsamen Vorzügen der in vitro Testungen noch weitere Vorteile:

Mit dem Mediator Histamin wird ein Endprodukt der IgE-vermittelten Reaktion gemessen, das seinerseits einen Großteil der klinischen Symptomatik hervorruft. Die Korrelation zur Klinik ist daher besonders gut, weshalb nicht nur bei der Diagnosestellung sondern auch in der Therapieüberwachung eine gute Einschätzung des aktuellen Risikos möglich ist. (11,15,69,90,92,11,122)

Berücksichtigung finden auch allergische Phänomene, die durch andere Immunglobulinklassen, z.B. IgG-Subklassen oder durch eigene Rezeptoren der Basophilengrenzmembran für bestimmte Antigene (z.B. Bienen gift) vermittelt werden.

Durch geeignete Versuchsanordnungen gibt der Histaminrelease auch Aufschluß über die Rolle einzelner am allergischen Geschehen beteiligter Faktoren. (11,69,90,111,122)

Die Antigeninduzierte Histaminausschüttung ist kein käuflicher Routinetest und erfordert hohen personellen und sachlichen Aufwand.

2.2.3.5. weitere Labormethoden

Nebenden oben beschriebenen finden noch einige andere Testverfahren Anwendung. Ihr Einsatz beschränkt sich aber auf wenige spezielle Fragestellungen.

Ein paar seien kurz erwähnt:

Der sonst zur allgemeinen Beurteilung der Immunität eines Patienten häufig herangezogene Lymphozyten-Transformations-Test (LTT), bei dem die nach Mitogen- oder Antigen-Exposition eintretende Steigerung der Stoffwechselaktivität der Lymphozyten gemessen wird, kann auch zum Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung verwandt werden. (29)

Im Basophilen-Degranulations-Test nach Shelley erfolgt die direkte mikroskopische Beobachtung der Degranulierung der Basophilenmembran nach Antigenzugabe. (103)

Der Schultze-Dale Versuch quantifiziert die Mediatorwirkung der IgE-Reaktion durch deren Einfluß auf die Kontraktion von Meerschweinchenileum. (29)

2.2.3.6. Gegenüberstellung der Testverfahren im Überblick

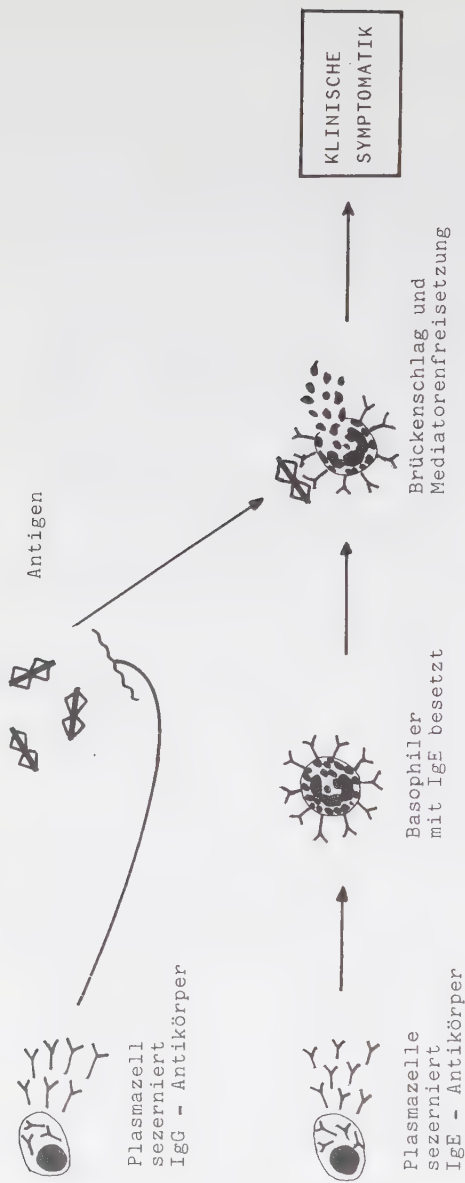
Tabelle 1 stellt Vor- und Nachteile der einzelnen Testverfahren einander gegenüber.

Tafel 1 zeigt schematisch die Erfassungsbreite der verschiedenen spezifischen Nachweismethoden.

	Haut- test	Expo.- test	Gesamt -IGE	spez. IGE	spez. IGE	Antig. Hista.
keine Gefährdung des Patienten	-	-	+	+	+	+
stabile Sensibilisierungslage	-	-	+	+	+	+
Zweitkrankheiten ohne Belang	-	-	+	+	+	+
gute Reproduzierbarkeit	?	+	+	+	+	+
empfindliche Nachweismethode	-	+	+	+	+	+
gute Spezifität	-	+	-	-	-	+
gute Sensitivität	-	+	-	-	-	+
gute Korrelation zur Klinik	?	+	-	-	?	+
Gleichzeitige Mehrfachtestung	+	-		+	+	+
gute vertikale und horizontale Vergleichbarkeit	-	-	+	+	+	+
Routinemäßige Verfügbarkeit	+	+	+	+	+	-

(Tabelle 1) Gegenüberstellung der einzelnen Testverfahren ("+" = ja; "-" = nein;
"?" = vom Antigen abhängig)

(Tafel 1) Schematische Darstellung der Angriffspunkte der verschiedenen Methoden



IgE, IgG - P A S T

ANTIGENINDUZIERTER HISTAMINAUSSCHÜTTUNG

P R O V O K A T I O N S T E S T

2.3. Theorie der Hyposensibilisierung

Die spezifische Hyposensibilisierung ist heute die Therapie der Wahl, um schwere Allergien, bei denen eine Allergenkarrenz nicht mit Sicherheit aufrecht erhalten werden kann zu behandeln; dazu gehören vor allem die Insektenstichallergien (7,9,27,28,40,42,43,45,55,73,83,84,86,89,93,116,118,119)

Der Patient erhält das verantwortliche Allergen beginnend mit niedrigster Dosierung in steigender Konzentration verabreicht, wegen zu erwartender Nebenwirkungen unter Einhaltung entsprechender Schutzmaßnahmen. (33,71,119)

Die klinische Symptomatik nach erneutem natürlichem Antigenkontakt schwächt sich in der Regel daraufhin ab.

Verschiedene Erklärungsmöglichkeiten dieses Phänomens werden derzeit diskutiert oder sind auch nebeneinander denkbar:

2.3.1. Schutzantikörper-Bildung

Vor allem bei Bienen- und Wespengiftallergikern werden nach oder während erfolgreicher Hyposensibilisierungstherapie im Serum hohe Spiegel spezifischer IgG-Antikörper nachgewiesen. Vermutlich binden diese IgG-Antikörper als "blockierende Faktoren die eindringenden Allergene und verwehren ihnen so den Kontakt mit dem IgE-System. (17,21,29,45,55,56,58,67,69,70,71,82,86,90,94,95,118,119,128,129)

2.3.2. Zelluläre Mechanismen

Wie aus 2.1.2. hervorgeht, sind für die Regulation der IgE-Synthese T-Helfer- und T-Suppressor-Zellen zuständig. Der ständige Allergenreiz scheint bevorzugt Suppressor-Lymphozyten zu aktivieren, die dann entweder direkt auf die Antikörper - produzierende Plasmazellen Einfluß nehmen oder indirekt durch Supprimierung der T-Zell-Aktivität die IgE-Synthese bremsen. Dabei werden sowohl sehr spezifische Suppressormechanismen als auch relativ unspezifische lösliche Suppressor-Faktoren wirksam. (21,29,39, 55,56,67,71,113)

Für eine Unterdrückung des IgE-Systems durch Suppressorzellen sprechen auch die beobachteten Serumspiegel von spezifischen IgE: nach anfänglich kurzzeitigem Anstieg fallen die IgE-Antikörper im Laufe der Hyposensibilisierung unter den Ausgangswert ab. (3,21,24,67,86,93,119)

2.3.3. Regulation durch Anti-Idiotypen

Es gibt Hinweise auf die Existenz von Antikörpern, deren Spezifität gegen die antigenen Determinanten der variablen Region der Immunglobuline und somit auch gegen die antigenspezifischen Rezeptoren der an der Antikörperproduktion beteiligten Zellen gerichtet ist. Durch Blockierung der Rezeptoren vermögen diese sog. Anti-Idiotyp-Antikörper die Aktivität der spezifischen Zellklone zu supprimieren. (21,31,32,39,124)

2.3.4. spontane Hyposensibilisierung

Bei vielen Patienten mit generalisierten Symptomen schwächt sich die Reaktion nach erneutem Antigenkontakt auch von alleine ab.

Der Mechanismus dieser spontanen Gesundung ohne therapeutische Intervention soll ähnlich den oben beschriebenen ablaufen, jedoch existieren über dieses Phänomen wenig exakte Verlaufskontrollen objektiver Parameter. (55,70,79,82,83,95,102)

2.3.5. Dauer der Hyposensibilisierungstherapie

Keine festen Richtlinien bestehen hinsichtlich der Dauer der Hyposensibilisierung. Während ein Teil der Autoren von einer langjährigen bis lebenslangen Therapie ausgeht (70,84,118,128), beenden andere die Behandlung, wenn Hauttest und IgE-RAST keine Allergie mehr nachweisen (45,82,95).

Auf jeden Fall sollten die Patienten regelmäßig kontrolliert werden.

2.4. Diagnostik und Therapie mit Bienen- und Wespengift

Noch bis vor wenigen Jahren wurde die Diagnostik und Hyposensibilisierung von Insektengiftallergikern mit einem aus dem Insektenkörper gewonnenen Extrakt durchgeführt.

Inzwischen erkannte man, daß für die Ausbildung der Allergie nicht die Antigene des Insektenkörpers, sondern die Bestandteile des Giftes verantwortlich sind. In zahlreichen Studien konnte die Überlegenheit

der Verwendung reinen Giftes gegenüber GANZ-körperextrakt bewiesen werden. (17,42,45,69,70,71,78,80,81,82,88,93,94,104,118,119,120,130)

Bienen- und Wespengift sind relativ gut definierte Antigengemische:

Im Bienengift wurden 5 Major- und 4 Minor-Komponenten identifiziert. Hauptbestandteile sind: Phospholipase A, Hyalonuridase, Mellitin, Apamin und Vanillinmandelsäure. Phospholipase A wird als stärkstes Antigen angesehen und für die Mehrzahl der Allergien verantwortlich gemacht.

Wespengift ist ähnlich zusammengesetzt; es existieren gemeinsame Antigene, die auch zu Kreuzreaktionen führen.

Von besonderem Interesse sind die in beiden Toxinen enthaltenen pharmakologischen Mediatoren Serotonin, Acetylcholin und vor allem Histamin; in Bienengift wurde zudem ein mastzelldegranulierendes Peptid ((vgl. 2.1.3.) nachgewiesen.

Diese Stoffe erschweren die Bewertung des Hauttestes und gestatten zuverlässige Aussagen nur bei entsprechend niedrigen Testkonzentrationen. Bei der Messung der Antigeninduzierten Histaminausschüttung ist der Eigenhistamingehalt des hinzugegebenen Giftes zu berücksichtigen.

Bei der Behandlung mit Bienen- oder Wespengift muß in erhöhtem Maße mit Nebenwirkungen gerechnet werden, da Gift nicht nur allergene Potenz besitzt, sondern davon unabhängig toxische Reaktionen bewirkt.

(36,55,56,57,59,65,70,71,83,93,97,105,118,121,128)

3. PROBLEMSTELLUNG

Allergische Reaktionen nach Bienen- und Wespenstichen verlaufen häufig schwer, nicht selten sogar lebensbedrohlich. Diese Patientengruppe ist deshalb auf eine rechtzeitige Diagnose und adäquate Therapie angewiesen.

Herkömmliche Diagnoseverfahren sind gerade bei Insektenallergikern in hohem Maße unzuverlässig und geben keinen Aufschluß über die tatsächliche Gefährdung des Patienten.

Mit der Antigeninduzierten Histaminausschüttung steht ein Testverfahren zur Verfügung, das eine gute Korrelation von klinischem Schweregrad und freigesetztem Histamin verspricht, da es die Verhältnisse im Patienten weitgehend in vitro nachvollzieht: sämtliche, die IgE-Reaktion modulierende Einflüsse gehen in das Ergebnis mit ein, da erst das Endprodukt, der liberierte Mediator, erfasst wird.

Die vorliegende Studie überprüft die Antigeninduzierte Histaminausschüttung hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit zu exakter Diagnostik und zur zuverlässigen Einschätzung des aktuellen Krankheitsrisikos, vor allem auch im Sinne einer Therapiekontrolle bei spezifischer Hyposensibilisierung. Eine geeignete Versuchsanordnung soll zudem Aufschluß über die Mechanismen geben, die zum Behandlungserfolg bei der Hyposensibilisierung führen.

4. MATERIAL UND METHODEN

4.1. Patienten

4.1.1. Einschlusskriterien

Insgesamt wurden 26 Patienten in die Studie einbezogen, die nach Bienen- oder Wespenstich schwere Lokalsymptome oder generalisierte Reaktionen entwickelten.

Neben der Anamnese war ein eindeutig positiver Nachweis im HAuttest oder des spezifischen IgE erforderlich. Bei wenigen Patienten, die diese Kriterien nicht gänzlich erfüllten, wurde deren persönlichem Wunsch entsprochen und trotzdem die spezifische Hyposensibilisierung durchgeführt.

4.1.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen waren Patienten, denen aufgrund ihres reduzierten Allgemeinzustandes oder wegen schwerer chronischer Erkrankungen, vor allem des Herz-Kreislauf-Systems oder der Atemwege, eine Hyposensibilisierung nicht zugemutet werden konnte.

Bei diesen Risiko-Patienten war auch von vorneher- ein keine Hauttestung durchgeführt worden.

4.1.3. Verteilung

Von insgesamt 26 Patienten wurden 14 mit Bienen- und 12 mit Wespengift hyposensibilisiert.

Das Alter betrug zwischen 8 und 54 Jahren.

Auf eine Unterteilung hinsichtlich Alter oder Geschlecht wurde wegen der geringen Probandenzahl verzichtet.

4.2. Hyposensibilisierungstherapie

Die Patienten wurden nach dem Schema der Schnellhyposensibilisierung stationär mit hochgereinigtem Bienen- und Wespengift (Reless, Fa. Pharmacia) behandelt:

Die Initialdosis wird dabei so gewählt, daß sie der 100-fachen Verdünnung der in der Hauttitration ermittelten Konzentration entspricht.

Der Patient erhält 4 Injektionen pro Tag im 2 - Stunden-Abstand, wobei die Konzentration des Giftes stetig ansteigt. Nach ca. 8 - 10 Tagen wird die Erhaltungsdosis von 100 μ g/ml erreicht; der Toxingehalt der Injektion entspricht dann etwa dem zweier Insektenstiche. Die weitere Behandlung erfolgt ambulant, zunächst in wöchentlichen Abständen, später in Monats-Intervallen.

4.3. Testverfahren

4.3.1. Anamnese

Die Anamnese wurde nach der von H.L. MÜLLER vorgeschlagenen Schweregradeinteilung bewertet (77):

- Grad 0 : Schwere Lokalreaktionen: über Handteller große Schwellung
- Grad I : Leichte Allgemeinreaktionen: generalisierte Urtikaria, Pruritus, Übelkeit, Angst
- Grad II : Mäßige Allgemeinreaktionen: beliebige Symptome aus Grad I und mindestens zwei der folgenden: Quinke-Ödem, Engegefühl im Thorax, Giemen, Bauchbeschwerden, Nausea, Erbrechen, Durchfall, Schwindel
- Grad III: Schwere Allgemeinreaktionen: beliebige Symptome aus Grad I und II und mindestens zwei der folgenden: Dyspnoe, Dysphagie, Heiserkeit, verwaschene Sprache, Benommenheit, Schwächegefühl, Todesangst
- Grad IV : Schockreaktionen: beliebige Symptome aus Grad III, II und I sowie mindestens zwei der folgenden: Zyanose, Blutdruckabfall, Kollaps, Inkontinenz, Bewußtlosigkeit

4.3.2. Expositionstest

Zur Überprüfung des Behandlungserfolges wurde bei den Bienengiftallergikern 9 Monate nach Therapiebeginn ein Expositionstest durchgeführt:

Dazu wird eine Biene auf die Haut des Patienten gesetzt und zum Stich gezwungen. Unter Infusionsschutz und Intubationsbereitschaft wird die entsprechende Reaktion abgewartet.

Zeigen sich nur mäßige lokale Symptome, so gilt die Behandlung als erfolgreich; beim Auftreten eines anaphylaktischen Schockes oder von Schockfragmenten wird sofort intensivmedizinisch interveniert: die Therapie ist (noch) nicht erfolgreich.

4.3.3. Hauttestung

In der Regel am volaren Unterarm werden nacheinander verschiedene Konzentrationen der zu testenden Insektentoxine in ausreichendem gegenseitigem Abstand aufgebracht. Mittels der sog. "prick"-Technik wird die unter dem Tropfen liegende Haut rasch und leicht angeritzt und so der Kontakt zwischen tieferem Hautgewebe und dem Allergen ermöglicht.

Nach 20 Minuten kann das Testergebnis abgelesen werden: Rötung mit Quaddelbildung gilt als positive Reaktion. Berücksichtigt wird dabei die Reaktionsstärke im Verhältnis zu mitgetesteter physiologischer Kochsalzlösung als Negativ- und zu Histaminlösung als Positivkontrolle.

Auf diese Weise wird die geringste Konzentration ab Insektengift ermittelt, bei der noch eine Re-

aktion erfolgt. Sie stellt ein relativ verlässliches Maß für die aktuelle Sensibilisierungslage des Patienten dar und dient als Ausgangswert für die Hypo-sensibilisierungstherapie (vgl. 4.2.)

Liefert der prick-Test kein Ergebnis, dann kommt der Intracutan-Test zum Einsatz. Wegen des Histamin-eigengehaltes der Gifte und der zu erwartenden falsch positiven Reaktionen erfolgt die Auswertung entsprechend vorsichtig.

Für den Intrakutantest gilt:

Allergienachweis bei Konzentrationen bis $0,1 \mu\text{g/ml}$		
fraglicher Nachw. " "		$0,1 \mu\text{g/ml}$
kein Nachweis " "		von $1 \mu\text{g/ml}$ und höher

Zur Bewertung des prick-Testes:

Eine positive Hautreaktion wird bei Testkonzentrationen bis $10 \mu\text{g/ml}$ als Allergienachweis und bei $100 \mu\text{g/ml}$ als fraglicher Nachweis eingestuft.

4.3.4. Bestimmung des Gesamt - IgE

Die Bestimmung des Gesamt-IgE erfolgt im Papier-Radio-Allergo-Sorbens-Test (PRIST, Fa. Pharmacia) Papiergebundenes Anti-IgE wird mit einem Gemisch von definierten Mengen Testserum und radioaktiv markiertem IgE inkubiert; markiertes und Patienten-IgE binden sich entsprechend ihrem quantitativen Verhältnis an das Anti- IgE. Im Serum verbliebene Antikörper werden durch das Waschen der Scheiben abgetrennt, die Aktivität der Papierscheiben bestimmt.

DA es sich um einen kompetitiven Mechanismus handelt, verhält sich die zu bestimmende Menge der

unmarkierten Antikörper umgekehrt proportional zu der gemessenen Radioaktivität. Anhand mitgeführter Standardseren ist eine genaue Quantifizierung des Gesamt-IgE möglich. Es gilt folgende Bewertung:

0	-	50 U/ml	:	normal
50	-	100 U/ml	:	fraglich erhöht
über 100		u/ml	:	erhöht

4.3.5. Bestimmung des spezifischen IgE

Zur Messung des allergenspezifischen IgE wird der Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST, Fa. Pharmacia) verwendet. Im Testserum enthaltene spezifische IgE-Antikörper binden sich an korrespondierende papiergekoppelte Antigene. Die Papierscheiben werden durch mehrmaliges Waschen von restlichem Patientenserum befreit und anschließend mittels Jod-125 markiertem Anti-IgE inkubiert. Nach erneutem Waschen erfolgt die Bestimmung der Aktivität im Gamma-Counter. Entsprechend mitgeführter Eichseren erfolgt eine Einteilung der Ergebnisse in sogenannte RAST-Klassen von "0" bis "4", wobei gilt:

Klasse "0":	kein Antikörperrnachweis
Klasse "1":	fraglicher Nachweis
Klasse "2" bis "4":	schwach bis stark positiver Nw.

4.3.6. Bestimmung des spezifischen IgG

Der Nachweis des antigenspezifischen IgG erfolgt analog der des spezifischen IgE. Das Ergebnis wird jedoch nicht in RAST-Klassen, sondern in Units/ml angegeben, wobei für Bienen- und Wespengift gilt:

0 - 20 U/ml : kein Antikörperrnachweis
20 - 100 U/ml : sicherer Antikörperspiegel
über 100 U/ml : hoher Antikörperspiegel

4.3.7. Bestimmung der Antigeninduzierten Histaminausschüttung

4.3.7.1. Methode

Die Messung der Antigeninduzierten Histaminausschüttung erfolgt in einem Radio-Enzym-Assay nach der von BEAVEN (11) empfohlenen Methode, modifiziert nach SUBRAMANIAN (111):

Die zu untersuchende Probe wird im Schüttelwasserbad mit dem Allergen inkubiert. Dabei setzen die basophilen Granulozyten, sofern sie spezifische Antikörper gegen das Allergen tragen, Histamin frei. Die Zellen werden abzentrifugiert, der Überstand weiterverwendet.

Zu einer definierten Menge des Überstandes wird ein für Histamin hochspezifisches Enzym, die aus Meerschweinchenhirn isolierte Methyltransferase zugegeben. Die Methyltransferase berträgt von einem ebenfalls beigemischtem Co-Substrat, dem S-Adenosyl-Methionin (SAME) dessen Tritium-markierte Methylgruppe auf das Histamin.

Die Reaktion wird nach Inkubation im Schüttelbad mittels NAtronlauge gestoppt. Nicht verbrauchtes SAME wird mit mehrmaliger Chloroformextraktion entfernt.

Die verbleibende Radioaktivität entspricht der enthaltenen Histaminmenge, ihre Bestimmung erfolgt im

Beta-Counter. Eine mitgeführte wässrige Verdünnungsreihe bekannter Konzentrationen erlaubt eine genaue Quantifizierung des Histamingehaltes der Probe.

4.3.7.2. Anwendung

Für diese Studie wurde die Histaminausschüttung in drei verschiedenen Systemen bestimmt:

a) in Vollblut (VB)

Das Antigen wird direkt in heparinisiertes Vollblut gegeben.

Diese Versuchsanordnung stellt sehr genau die in vivo Verhältnisse des Patienten nach und gibt deshalb am ehesten Aufschluß über die aktuelle Gefährdung des Patienten.

b) in einer Lymphozyten-Monozyten-Basophile-Separation (LMB)

Mit Hilfe eines Dichte-Gradienten werden durch Zentrifugation Lymphozyten, Monozyten und Basophile von den anderen Blutzellen getrennt.

Diese LMB-Fraktion wird durch mehrmaliges Waschen von Serumbestandteilen gereinigt und in physiologischem Medium resuspendiert. Es handelt sich also um eine Anreicherung von Basophilen Granulozyten ohne Serumfaktoren.

Die erzielte Histaminausschüttung im Vergleich mit dem Vollblutwert soll Rückschlüsse auf am Reaktionsgeschehen beteiligte lösliche Serumbestandteile ermöglichen.

c) in LMB + Serum

Hierbei werden LMB-Zellen nicht in Medium, sondern mit einem Pool-Serum aufgeschwemmt, das durch Vermischen mehrerer Seren von hyposensibilisierten Patienten zustande kommt.

Dies geschieht unter der Fragestellung, ob im Vergleich mit der reinen LMB-Fraktion und dem Vollblut blockierende Serumfaktoren von einem auf den anderen übertragen werden können.

Um die Richtigkeit der gemessenen Werte zu garantieren, wird für jeden Ansatz eine Positiv- und eine Negativ-Kontrolle mitgeführt:

Als Positiv-Kontrolle dient die Zugabe von Anti-IgE, das eine maximale Degranulation der Basophilen bewirkt, als Negativ-Kontrolle erfolgt die Messung ohne Allergen Zugabe.

Zur Bewertung der Antigeninduzierten Histaminausschüttung siehe 5.1.2.

5. ERGEBNISSE

5.1. Vorbemerkungen zur Antigeninduzierten Histamin- ausschüttung

5.1.1. Standardkurve

Tafel 2 zeigt das Beispiel einer Standardkurve.
Die Empfindlichkeit der Methode ist sehr hoch: die
Nachweisgrenze liegt bei 10 pg Histamin/Ansatz.

5.1.2. Bewertung

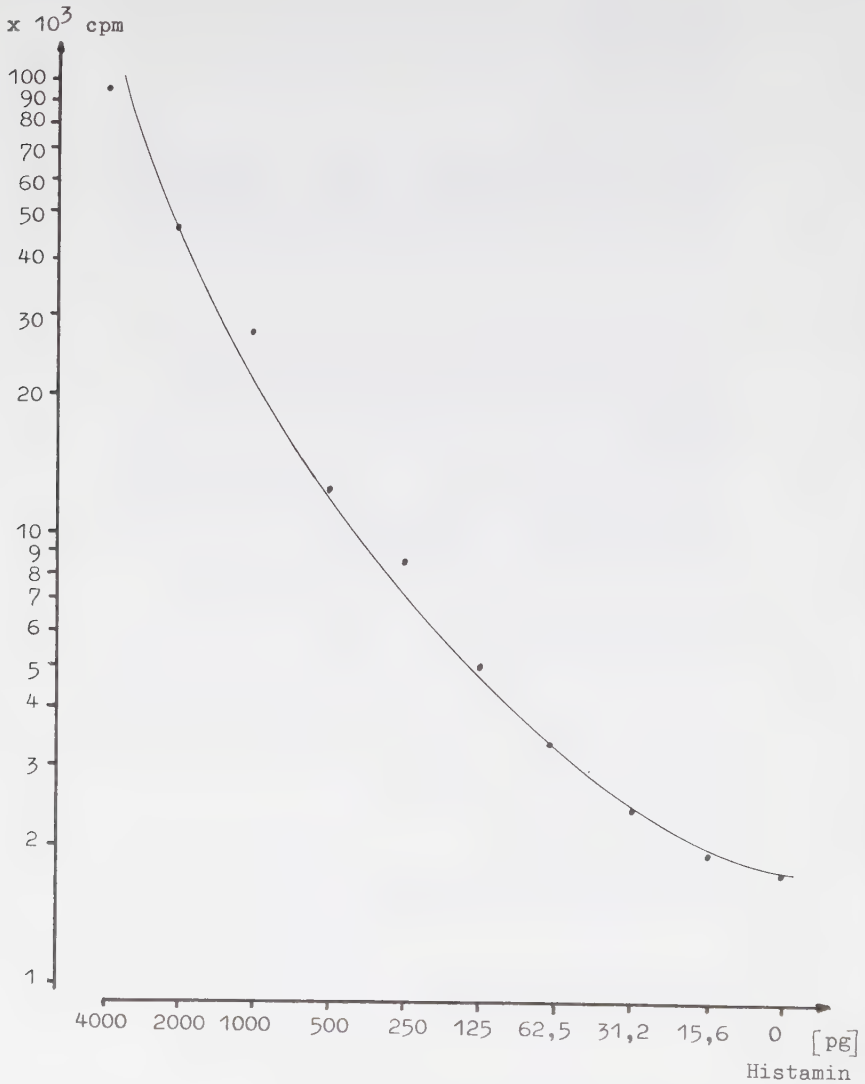
Die spontane Histaminfreisetzung der Basophilen
(= Leerwert) und der Histamineigengehalt des Giftes
sind bei allen nachstehenden Daten bereits abge-
zogen.

Bei Ergebnissen von mehr als 30 pg Histamin pro
20 µl Probenansatz handelt es sich mit hoher Sicher-
heit um tatsächlich antigeninduzierte Histaminaus-
schüttung, da zum einen die Leerwerte in der Regel
unter 30 pg liegen und zum anderen Meßfehler in
dieser Größenordnung sehr unwahrscheinlich sind.
Der Vergleich der Werte mit der möglichen maximalen
(= Anti-IgE) Ausschüttung erlaubt eine Plausibili-
tätskontrolle.

5.1.3. Giftleerwerte

Histamin gehört zu den physiologischen Bestandteilen
des Bienen- und Wespengiftes (vgl. 2.4.). So ent-
halten auch die für Hauttestung und Hyposensibili-

(Tafel 2) Antigeninduzierte Histaminausschüttung
Beispiel einer Standardkurve



sierungsbehandlung gebräuchlichen hochgereinigten Toxine Histamin.

Für das von uns außerdem noch zum Histaminrelease verwendete RELESS^R Bienen- und Wespengift der Firma Pharmacia ergeben sich folgende Durchschnittswerte:

Biene:	13 pg Histamin pro 20 µl Ansatz
Wespe:	33 pg " " " "

(Ansatz: 0,1 ug Gift in 3 bzw. 4 ml Hanks-Lsg)

Der Histaminanteil am Gesamttoxin beträgt somit:

Bienengift:	2 - 2,5 % (Gew./Vol.)
Wespengift:	5 - 6 % "

Diese jeweiligen Giftleerwerte müssen bei jeder anti-geninduzierten Histaminausschüttung abgezogen werden (siehe 5.1.2.)

5.2. Patienten

Insgesamt 26 Patienten; 14 (Nr. 1 -14) wurden mit Bienengift, 12 (Nr. 15 - 26) mit Wespengift hypsensibilisiert.

Zur Erstdiagnostik mittels Histaminrelease standen 13, zur Therapieüberwachung alle Patienten zur Verfügung.

Hauttest, Gesamt-IgE, und IgE-RAST wurden nur vor Beginn der Behandlung durchgeführt.

Die Daten der einzelnen Patienten sind den jeweiligen Bögen zu entnehmen (Seite 41 - 66).

Initialen: Sa. Ru.

Nr. 1

51 Jahre weibl.

Anamnese: Schweregrad IV
 Hauttest Biene positiv bei 1 µg/ml
 Wespe negativ
 Gesamt - IgE: 7 U/ml
 IgE - R A S T : Biene 3
 Wespe 1
 IgG - R A S T : vor Hypos.: Biene 0 U/ml; Wespe 0 U/ml
 nach 6 Mon: " 100 " " 0 "
 Expositionstest: leichtes Kribbeln im Arm
Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.			nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB		VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti- IgE	208	206		30	40	108	32	23	39
Bienengift	97	204		0	2	0	0	19	48
Wespengift	0	0		0	174	0	0	0	0

Diagnostik:

Anamnestisch besteht eine schwere Bienengiftallergie, die durch Hauttest, IgE-RAST und Histaminfreisetzung bestätigt wird.

Verlauf:

Wie der Histaminrelease erwarten läßt, ist die Hyposensibilisierung erfolgreich; die Reexposition wird ohne Allgemeinsymptome vertragen.

Nach 3 Monaten zeigt sich eine vorübergehende Reaktion auf Wespengift, nach 6 Monaten werden jedoch nur für Bienengift blockierende IgG-Antikörper nachgewiesen.

Initialen: Eb. Ge.

Nr. 2

41 Jahre weibl.

Anamnese: Schweregrad III

Hauttest: Biene positiv bei 0,1 µg/ml
Wespe negativ

Gesamt-IgE: 779 U/ml

IgE - R A S T : Biene 3
Wespe 2

IgG - R A S T : vor Hypos. : B 539 U/ml; W 0 U/ml
nach 6 Mon.: B 524 " W 0 "

Expositionstest: keine Reaktion

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE	133	127	92	35	83	17	64	61
Bienengift	0	0	8	1	0	44	10	28
Wespengift	0	0	4	0	0	0	0	0

Diagnostik:

Nach Anamnese, Hauttest und RAST liegt eindeutig eine Bienengiftallergie vor, es findet jedoch keine Histaminfreisetzung statt. Dies wäre, zumindest für Vollblut, durch den hohen IgG-Antikörperspiegel erklärbar.

Verlauf:

Nach einem halben Jahr müßte dem Histaminrelease entsprechend eine allergische Reaktionslage zu erwarten sein. Der Spiegel an spezifischem IgG ist aber unverändert hoch. Bei der Reexposition nach 9 Monaten tritt keine Reaktion auf.

Initialen: De. An.

Nr. 3

32 Jahre männl.

Anamnese: Schweregrad II

Hauttest: Biene positiv bei 1 µg/ml
Wespe negativ

Geamt - IgE: 66 U/ml

IgE - R A S T : Biene 3
Wespe 1

IgG - R A S T : nach 9 Monaten (Tag der Exposition):
Biene 79 U/ml; Wespe 0 U/ml

Expositionstest: bei Hautkontakt mit Biene Quaddel, nach
Stich jedoch keine Allgemeinreaktion.

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE	144	170	20	0	11	21	14	0
Bienengift	87	64	5	13	0	102	15	0
Wespengift	0	0	0	0	5	0	0	0

Diagnostik:

Alle Testverfahren ergeben Übereinstimmend die Diagnose
Bienengiftallergie.

Verlauf:

Die Verlaufskontrolle spricht nach 3 Monaten zunächst
für, nach einem halben Jahr aber gegen eine erfolgreiche
Hyposensibilisierung.

Bei der Reexposition nach 9 Monaten zeigt sich keine Re-
aktion auf den Bienenstich, wohl aber ist die Quaddel bei
Hautkontakt mit dem Insekt ein Hinweis auf eine möglicher-
weise zusätzlich bestehende Sensibilisierung gegen ein
Körperantigen der Biene.

Initialen: Mü. Re. Nr. 4 15 Jahre weibl.

Anamnese: Schweregrad II
Hauttest: Biene positiv bei 100 µg/ml
 Wespe negativ
Gesamt - IgE: 26 U/ml
IgE - R A S T : Biene 2
 Wespe 2
IgG - R A S T : vor Hypos. : B 837 U/ml; W 0 U/ml
 nach 6 Mon.: B 355 " W 0 "

Expositionstest: keine Reaktion

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE	33	33	14	21	18	25	14	28
Bienengift	0	6	4	0	0	0	25	6
Wespengift	5	15	4	0	0	0	2	0

Diagnostik:

Die Diagnose Bienengiftallergie wird von RAST und Hauttest nur unzureichend bestätigt, von der antigeninduzierten Histaminfreisetzung überhaupt nicht. Der enorm hohe Spiegel an spezifischen IgG könnte jedoch das relativ schlechte Ansprechen der Tests erklären.

Verlauf:

Der Histaminrelease bleibt auch weiterhin negativ; die Reexposition erbringt keine Reaktion. Die Behandlung ist somit erfolgreich, sofern sie überhaupt erforderlich war.

Anamnese: Schweregrad I -II
schon mit Ganzkörperextrakt behandelt

Hauttest: Biene positiv bei 10 µg/ml
Wespe " " 100 µg/ml

Gesamt - IgE: 26 U/ml

IgE - R A S T : Biene 2
Wespe 1

IgG - R A S T : vor Hypos. : B 40 U/ml; W 0 U/ml
nach 6 Mon.: B 151 " ; W 0 "

Expositionstest: keine Reaktion

Antigeninduzierte Histaminausschüttungß

Freisetzung auf auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE:	34	8	10	9	31	1	8	8
Bienengift:	0	0	0	0	9	0	0	0
Wespengift:	12	0	0	0	13	0	0	4

Diagnostik:

Wder Hauttest noch RAST sind eindeutig positiv, Histamin wird nicht freigesetzt. Es existiert jedoch bereits ein geringer Spiegel spezifischer IgG-Antikörper, der möglicherweise die anderen Methoden stört.

Verlauf:

Die nicht erfolgte Histaminausschüttung bestätigt den erfolgreichen Expositionstest. Das spezifische IgG steigt an.

Anamnese: Schweregrad I
 Hauttest: Biene positiv bei 100 µg/ml
 Wespe negativ
 Gesamt - IgE: 17 U/ml
 IgE - R A S T : Biene 1
 IgG - R A S T : vor Hypos. : B 0 U/ml; W 0 U/ml
 nach 6 Mon.: B 71 " ; W 0 "
 Expositionstest: keine Reaktion

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE	14	32	4	0	0	0	8	0
Bienengift	0'	38	0	26	0	0	25	8
Wespengift	0	12	0	0	14	0	11	0

Diagnostik:

Anamnestisch liegt nur eine leichte Allergie vor, RAST und Hauttest bleiben fraglich positiv. Die Diagnose wird jedoch von der Histaminfreisetzung in der LMB-Fraktion bestätigt.

Verlauf:

Dem Histamin-Release entsprechend verläuft die Reexposition erfolgreich; die Bildung von blockierenden IgG-Antikörpern wird nachgewiesen.

Anamnese: Schweregrad 0
 Hauttest: Biene positiv bei 100 µg/ml
 Wespe negativ
 Gesamt - IgE: liegt nicht vor
 IgE - R A S T : Biene 4 Wespe 3
 IgG - R A S T : nach 3 Mon.: B 200 U/ml; W 0 U/ml
 nach 6 " : B 97 " ; W 38 "

Expositionstest: nicht durchgeführt

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti IgE	109	167	170	22	88	78	90	51
Bienengift	48	21	0	0	0	0	5	0
Wespengift	65	82	32	15	25	11	30	0

Diagnostik:

Anamnese und Hauttest machen das Vorliegen einer echten Allergie fraglich. Histaminrelease und RAST beweisen aber eindeutig die Bienen- und Wespengiftallergie.

Verlauf:

Es scheint eine Kreuzallergie odr auch eine Sensibilisierung auf beide Gifte vorzuliegen, im Histaminfreisetzungstest zeigt sich für die Bienengiftallergie ein Behandlungserfolg, für die Wespengiftreaktion eine Abschwächung.
 Der Nachweis spezifischer IgG-Antikörper gelingt für beide Insektengifte.

Anamnese: Schweregrad 0 - I
 Hauttest: Biene positiv bei 10 µg/ml
 Wespe negativ
 Gesamt - IgE: liegt nicht vor
 IgE - R A S T : Biene 0
 Wespe 0
 IgG - R A S T : nach 3 Mon.: B 140 U/ml; W 39 U/ml
 nach 6 Mon.: B 370 " ; W 28 "

Expositionstest: nicht durchgeführt

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE	122	177	28	33	68	19	20	7
Bienengift	0	0	20	0	9	0	19	0
Wespengift	24	0	0	0	0	0	0	0

Diagnostik:

Lediglich der Hauttest macht eine Bienengiftallergie wahrscheinlich; eine Wespengiftallergie ist als fraglich vorhanden einzustufen (Histaminrelease).

Verlauf:

Nach 3 und 6 Monaten sind für beide Gifte spez. IgG-Spiegel nachweisbar. Sollten diese blockierenden Faktoren bereits vor Behandlungsbeginn vorgelegen haben, wären damit möglicherweise die negativen anderen Tests zu erklären.
 Eine allergische Reaktion ist gemäß der Histaminfreisetzung nicht zu erwarten.

Initialen: Sc. Mo.

Nr. 9

13 Jahre weibl.

Anamnese: Schweregrad IV
bereits zweimal hyposensibilisiert

Hauttest: Biene positiv bei 0,01 µg/ml
Wespe negativ

Gesamt -IgE: 225 U/ml

IgE - R A S T : Biene 3
Wespe 0

IgG - R A S T : vor Hypos.: B 557 U/ml; W 718 U/ml
am 10. Tag: B 536 " ; W 755 U/ml

Expositionstest: nach 5 min. generalisierte Reaktion (hatte
3 Monate zuvor Behandlung abgebrochen)

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE			90	59	104	23	0	37
Bienengift			93	29	76	28	0	35
Wespengift			12	21	32	0	0	7

Diagnostik:

HAuttest und RAST bestätigen die schwere Bienengiftallergie. Noch nach einem Vierteljahr bestätigt der Histaminrelease die Diagnose und weist auf eine mögliche Kreuzreaktion auf Wespengift hin. Tatsächlich besitzt die Patientin enorm hohe Spiegel spezifischen IgGs für beide Toxine.

Verlauf:

Nach 6 Monaten zeigt sich noch eine zumindest grenzwertige Histaminausschüttung; dann brach die Patientin die Behandlung ab. Bei der Reexposition 3 Monate später kommt es dann zur generalisierten Reaktion.

Anamnese: Schweregrad III
 Hauttest: Biene positiv bei 100 µg/ml
 Wespe positiv bei 100 µg/ml
 Gesamt - IgE: 469 U/ml
 IgE - R A S T : Biene 3
 Wespe 2
 IgG - R A S T : vor Hypos. : B 158 U/ml; W 39 U/ml
 am 10. Tag : B 109 " ; W 37 "
 Expositionstest: leichtds Kribbeln im Arm

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti -IgE			281	56	275	68	48	145
Bienengift			0	30	0	0	70	1
Wespengift			44	17	4	0	0	0

Diagnostik:

Die durch Anamnese, Hauttest und spezifischem IgE erhobene Diagnose der Bienengiftallergie ist nach 3 Monaten noch in der Histaminfreisetzung sichtbar (LMB).

Spez. IgG und IgE vor der Behandlung sowie die Histaminfreisetzung nach 3 Monaten weisen auf eine Kreuzreaktion gegenüber Wespengift hin.

Verlauf:

Nach einem halben Jahr ist keine allergische Reaktion zu erwarten (Vollblut), das allergische Reaktionspotential (LMB) aber noch zu erkennen.

Die Reexposition nach 9 Monaten verläuft erfolgreich.

Initialen: Be. Th.

Nr. 11

19 Jahre männl.

Anamnese: Schweregrad II

Hauttest: Biene positiv bei 10 µg/ml
Wespe negativ

Gesamt - IgE: 75 U/ml

IgE - R A S T : Biene 2
Wespe 0

IgG - R A S T : vor Hypos.: B 24 U/ml; W 0 U/ml

Expositionstest: keine Reaktion

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE			164	38	136	53	2	30
Bienengift			0	39	0	0	0	3
Wespengift			12	14	14	0	0	18

Diagnostik:

Entsprechend Anamnese, Hauttest, IgE- und IgG-RAST besteht eine Bienengiftallergie. Das noch nach einem Vierteljahr freigesetzte Histamin aus LMB stützt die Diagnose.

Verlauf:

Die antigeninduzierte Histaminausschüttung zeigt die Bienengiftallergie noch nach 3 Monaten, nach einem halben Jahr erfolgt keine Freisetzung mehr. Dementsprechend bleibt auch der Bienenstich ohne Reaktion.

Anamnese: Schweregrad I
 Hauttest: Biene fraglich positiv bei 100 µg/ml
 Wespe negativ
 Gesamt - IgE: 25 U/ml
 IgE - R A S T : Biene 2
 Wespe 0
 IgG - R A S T : vor Hypos.: B 71 U/ml; W 0 U/ml
 Expositionstest: keine Reaktion

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE			0	39	35	22	34	55
Bienengift			0	0	0	22	62	0
Wespengift			25	57	33 *	0	0	0

Diagnostik:

Die Diagnostik mittels der herkömmlichen Parameter ist hier nicht ganz zufriedenstellend; möglicherweise sind dafür die bereits vor Behandlung vorhandenen IgG - Antikörper verantwortlich.

Verlauf:

Nach 3 Monaten zeigt sich eine Histaminfreisetzung auf Wespengift, nach einem halben Jahr wird auf Bientoxin freigesetzt. Auffällig ist das Ausbleiben einer Ausschüttung nach 3 Monaten.

Sollte die Reaktionsfähigkeit auf Wespentoxin nicht von Anfang an bestanden haben, so ist eine iatrogen durch das Bienengift hervorgerufene Wespengiftallergie im Sinne einer Kreuzsensibilisierung anzunehmen.

Die Reexposition nach 9 Monaten bleibt ohne Reaktion.

Initialen: Be. Fr.

Nr. 13

13 Jahre männl.

Anamnese: Schweregrad 0
Hauttest: Biene "prick" negativ,
intrakutan positiv bei 10 µg/ml

Gesamt - IgE: 93 U/ml

IgE - R A S T : Biene 1
Wespe 1

IgG - R A S T : vor Hypos.: B 26 U/ml; W 0 U/ml

Expositionstest: keine Reaktion

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE			53	70	37	28	8	34
Bienengift			0	10	0	0	0	0
Wespengift			0	16	22	0	0	0

Diagnostik:

Der Schweregrad der Anamnese sowie die Testergebnisse lassen offen, ob tatsächlich eine Allergie besteht.

Verlauf:

Sofern eine Allergie vorhanden war, wurde sie erfolgreich therapiert.

Es zeigt sich keine Histaminfreisetzung und auch keine Reaktion im Expositionstest.

Initialen: Or. We.

Nr. 14

48 Jahre männl.

Anamnese: Schweregrad 0

Hauttest: "prick" negativ; Intracutantest:
 Biene positiv bei 1 µg/ml
 Wespe " " 10 "

Gesamt - IgE: 33 U/ml

IgE - R A S T : Biene 1
 Wespe 1

IgG - R A S T : vor Hypos. : B 28 U/ml; W 0 U/ml
 am 10. Tag : B 37 " ; W 0 "

Expositionstest: keine Reaktion

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE			29	12	23	0	1	69
Bienengift			4	0	0	0	0	0
Wespengift			0	0	27	0	0	0

Diagnostik:

Die Diagnose Bienengiftallergie ist nicht sicher zu stellen.

Verlauf:

Wie fehlende Histaminfreisetzung und gelungener Expositionstest zeigen, verlief die Hyposensibilisierung, falls sie notwendig gewesen sein sollte, erfolgreich.

Initialen: Sc. Er.

Nr. 15

33 Jahre weibl.

Anamnese: Schweregrad IV
Hauttest: Biene fraglich positiv bei 100 µg/ml
Wespe positiv bei 100 µg/ml
Gesamt - IgE: 198 U/ml
IgE - R A S T : Biene 3
Wespe 3
IgG - R A S T : vor Hypos. : B 0 U/ml; W 0 U/ml
nach 6 Mon.: B 0 " ; W 38 "

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE	18	43	0	27	30	5	8	14
Bienengift	16	0	16	28	0	0	0	35
Wespengift	11	90	0	0	19	0	0	0

Diagnostik:

Trotz fraglichem Hauttest besteht eine schwere Wespengiftallergie, wie die antigeninduzierte Histaminausschüttung beweist. Eine Kreuzallergie gegen Bienengift wäre möglich.

Verlauf:

Nach 3 Monaten ist die Wespentoxinallergie nicht mehr nachweisbar, eine unterschwellige Ausschüttung auf Bienengift besteht nach wie vor.

Nach einem halben Jahr ist keine Allergie mehr feststellbar, die Behandlung ist somit erfolgreich; die Patientin besitzt jetzt blockierende IgG - Antikörper.

Initialen: Sc. Al.

Nr. 16

58 Jahre männl.

Anamnese: Schweregrad IV
Hauttest: Biene fraglich positiv bei 100 µg/ml
Wespe positiv bei 10 µg/ml
Gesamt - IgE: liegt nicht vor
IgE - R A S T : Biene 0
Wespe 3
IgG - R A S T : nach 3 Mon.: B 33 U/ml; W 0 U/ml
nach 6 Mon.: B 0 " ; W 0 "

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Haypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE	189	305	138	0	35	244	93	53
Bienengift	0	0	0	0	7	0	38	0
Wespengift	104	14	0	0	79	0	0	0

Diagnostik:

Schwere Wespengiftallergie bei klassischer Anamnese, die in Hauttest, RAST und Antigeninduzierter Histaminfreisetzung bestätigt wird.

Verlauf:

Bereits nach einem Vierteljahr hat die Behandlung Erfolg; blockierende Antikörper sind allerdings nicht nachweisbar. Nach 3 Monaten besitzt der Patient IgG gegen Bienengift, nach einem halben Jahr nicht mehr, dafür findet eine Histaminausschüttung in LMB statt. Möglicherweise verbirgt sich eine Kreuzsensibilisierung auf Bienentoxin.

Initialen: Gu. Re.

Nr. 17

35 Jahre weibl.

Anamnese: Schweregrad III
Hauttest: Biene negativ
Wespe positiv bei 10 µg/ml
Gesamt - IgE: 491 U/ml
IgE - R A S T : Biene 2
Wespe 2
IgG - R A S T : vor Hypos. : B 0 U/ml; W 39 U/ml
nach 6 Mon.: B 31 " ; W 72 "

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE	34	41	0	8	34	1	0	18
Bienengift	0	60	0	0	0	0	0	25
Wespengift	37	17	0	17	20	0	0	0

Diagnostik:

Es besteht eine Wespengiftallergie. Weiterhin ist eine Bienengiftallergie anzunehmen, obwohl bei fehlendem spez. IgG kein Histamin aus dem Vollblut freigesetzt wird.

Verlauf:

Die Hyposensibilisierung verläuft erfolgreich; sowohl für Wespen- als auch für Bientoxin steigt das spez. IgG an. Da die Patientin nur mit Wespengift behandelt wurde, die Kreuzreaktion auf Bienengift aber auch erlischt, muß es sich wohl um ein gemeinsames Antigen beider Toxine handeln.

Initialen: Bl. Je.

Nr. 18

8 Jahre männl.

Anamnese: Schweregrad 0 - I
 Hauttest: Biene positiv bei 100 µg/ml
 Wespe positiv bei 100 µg/ml
 Gesamt - IgE: 476 U/ml
 IgE - R A S T : Biene 1
 Wespe 1
 IgG - R A S T : vor Hypos. : B 0 U/ml; W 0 U/ML
 nach 6 Mon.: B 71 " ; W 36 "

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE	700	640				221	62	239
Bienengift	0	9				0	0	24
Wespengift	29	0				0	0	0

Diagnostik:

Anamnese, Hauttest und RAST lassen nicht mit Sicherheit die Diagnose Wespeniftallergie stellen.

Auch bei der Bewertung der Histaminausschüttung, die grenzwertig ist, muß die enorm hohe maximale Freisetzbarekeit und das hohe Gesamt-IgE berücksichtigt werden, sodaß es sich auch um eine unspezifische Histaminliberation handeln könnte.

Verlauf:

Nach 6 Monaten erfolgt keinerlei Ausschüttung mehr, die Behandlung ist somit, falls erforderlich gewesen,, erfolgreich.

Für beide Gifte sind spezifische IgG-Antikörper nachweisbar.

Initialen: Ke. Ch.

Nr. 19

34 Jahre weibl.

Anamnese: Schweregrad 0

Hauttest: Biene negativ
Wespe positiv bei 10 µg/ml

Gesamt - IgE: 22 U/ml

IgE - R A S T : Biene 2
Wespe 2

IgG - R A S T : vor Hypos. : B 0 U/ml; W 0 U/ml
nach 6 Mon.: B 38 " ; W 0 "

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE	382	309	28	85	81	34	0	38
Bienengift	0	275	0	0	6	6	0	8
Wespengift	34	346	0	91	21	0	0	0

Diagnostik:

Der Nachweis der Wespengiftallergie leichteren Grades gelingt eindeutig

Weiterhin liegt eine Bienengiftallergie vor; das Fehlen spezifischer blockierender Antikörper steht aber im Gegensatz zur nicht erfolgten Histaminliberation im Vollblut.

Verlauf:

Die Hyposensibilisierung ist erfolgreich, die Allergien sind kaum mehr nachweisbar.

Nach 6 Monaten besitzt die Patientin spezifische IgG - Antikörper gegen Bienengift.

Initialen: Tr. Ch.

Nr. 20

41 Jahre weibl.

Anamnese: Schweregrad III
HAuttest: Biene negativ
Wespe positiv bei 100 µg/ml
Gesamt - IgE: 51 U/ml
IgE - R A S T : Biene
Wespe
IgG - R A S T : vor Hypos. : B und W 0 U/ml
nach 3 Mon.: B " W 0 "

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE			105	192	411	5	8	27
Bienengift			0	16	0	0	0	0
Wespengift			24	0	9	0	0	4

Diagnostik:

Die Diagnose der Wespengiftallergie ist zwar nachträglich schwer zu bestätigen, die Ausschüttung nach 3 Monaten im Vollblut spricht jedoch dafür.

Verlauf:

Die Hyposensibilisierung ist erfolgreich, blockierende Antikörper sind aber nicht nachweisbar.

Initialen: St. Er.

Nr. 21

54 Jahre weibl.

Anamnese: Schweregrad III
Hauttest: Biene negativ
Wespe positiv bei 10 µg/ml
Gesamt - IgE: 21 U/ml
IgE - R A S T : Biene 0
Wespe 2
IgG - R A S T : vor Hypos. : B 26 U/ml; W 0 U/ml
am 10. Tag : B 33 " ; W 0 "
nach 3 Mon.: B 30 " ; W 71 "

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE			189	56	117	62	0	16
Bienengift			0	1	0	0	0	82
Wespengift			12	62	0	0	0	24

Diagnostik:

Es besteht eine Wespengiftallergie, die auch nach 3 Monaten noch mittels Histaminrelease nachgewiesen werden kann.

Verlauf:

Die Hyposensibilisierung verläuft erfolgreich; die Patientin besitzt bereits nach 3 Monaten für Bienen- und Wespengift spezifische IgG-Antikörper

Initialen: HÄ. He.

Nr. 22

50 Jahre männl.

Anamnese: Schweregrad III
 Hauttest: Biene negativ
 Wespe positiv bei 10 µg/ml
 Gesamt - IgE 498 U/ml
 IgE - R A S T : Biene 0
 Wespe 3
 IgG - R A S T : vor Hypos., am 10. Tag und nach 3 Mon.
 keine spez. IgG nachweisbar

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE			803	486	319	166	94	311
Bienengift			0	19	0	0	0	0
Wespengift			289	415	150	48	28	410

Diagnostik:

RAST und Hauttest bestätigen die schwere Wespengiftallergie.
 Auch nach einem Vierteljahr kann die Diagnose mittels anti-
 geninduzierter Histaminfreisetzung noch untermauert werden.

Verlauf:

Nach 3 Monaten wird noch sehr viel Histamin freigesetzt;
 auch nach einem halben Jahr sind noch keine Normalwerte
 erreicht, aber eine abnehmende Tendenz doch sichtbar.
 Blockierende Antikörper sind nicht nachweisbar.

Initialen: He. So.

Nr. 23

45 Jahre weibl.

Anamnese: Schweregrad II
 Hauttest: Biene negativ
 Wespe positiv bei 100 µg/ml
 Gesamt - IgE: 18 U/ml
 IgE - R A S T : Biene 0
 Wespe 1
 IgG - R A S T : vor Hypos. : B 0 U/ml; W 0 U/ml
 am 10. Tag : B 29 " ; W 0 "
 nach 3 Mon.: B 0 " ; W 31 "

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE			358	154	116	233	41	5
Bienengift			105	32	85	16	86	0
Wespengift			32	212	58	32	58	0

Diagnostik:

Die Diagnose einer Bienen- oder Wespengiftallergie ist durch RAST und Hauttest nur schwer zu stellen. Die nachträgliche Beurteilung mittels Histaminliberation zeigt, daß sowohl eine Bienengift- wie auch eine Wespengiftallergie vorliegen.

Verlauf:

Die Histaminausschüttung ist zwar rückläufig, nach 6 Monaten ist ein Behandlungserfolg aber nur für die Bienengiftallergie wahrscheinlich.

Initialen: Lo. Wo.

Nr. 24

37 Jahre männl.

Anamnese: Schweregrad I
Hauttest: Biene negativ
Wespe positiv bei 100 µg/ml
Gesamt - IgE: 95 U/ml
IgE - R A S T : Biene 0
Wespe 1
IgG - R A S T : vor Hypos., am 10. Tag und nach 3 Mon.
kein spezifisches IgG nachweisbar

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE			107	110	111	60	0	69
Bienengift			0	56	0	0	0	0
Wespengift			0	58	39	0	0	0

Diagnostik:

Anamnese, Hauttest und IgE-RAST lassen keine sichere Diagnose zu. Obwohl keine blockierenden Antikörper nachweisbar sind, findet im Vollblut nach 3 Monaten keine Histaminfreisetzung statt. In LMB ist jedoch ein Reaktionspotential sichtbar und macht die Diagnose Bienen- und Wespengiftallergie wahrscheinlich.

Verlauf:

Die Hyposensibilisierung ist erfolgreich, nach 6 Monaten ist die Allergie im Histaminrelease nicht mehr feststellbar.

Initialen: Gr. Br.

Nr. 25

35 Jahre weibl.

Anamnese: Schweregrad 0
 Hauttest: Biene negativ
 Wespe positiv bei 10 µg/ml
 Gesamt - IgE: 30 U/ml
 IgE - R A S T : Biene 1
 Wespe 2
 IgG - R A S T : vor Hypos. : B 0 U/ml; W 35 U/ml
 am 10. Tag : B 0 " ; W 0 "
 nach 3 Mon.: B 0 " ; W 0 "

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB +S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE			108	97	68	110	77	132
Bienengift			0	42	0	0	6	0
Wespengift			0	48	0	0	71	12

Diagnostik:

Entsprechend Hauttest, RAST und nachträglicher Histamin-
 gelease-Diagnostik besteht eine Wespengiftallergie.

Verlauf:

Nach 3 und 6 Monaten erfolgt keine Histaminausschüttung
 im Vollblut mehr, die Hyposensibilisierung ist somit ge-
 lungen.

Es ist nicht sicher zu beurteilen, ob die nach drei Mona-
 ten auftretende Kreuzsensibilisierung auf Bienengift eine
 durch die Behandlung induzierte Begleiterscheinung oder
 eine von Anfang an bestehende Allergie ist.

Initialen: Mü. Ki.

Nr. 26

13 Jahre weibl.

Anamnese: Schweregrad 0
 Hauttest: Biene negativ
 Wespe positiv bei 10 µg/ml
 Gesamt - IgE: 6 U/ml
 IgE - R A S T : Biene 0
 Wespe 0
 IgG - R A S T : vor Hypos. : B 0 U/ml; W 0 U/ml
 am 10. Tag : B 109 " ; W 39 "
 nach 3 Mon.: B 28 " ; W 0 "

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.			nach 6 Mon.		
	VB	LMB	VB	LMB	LMB+S	VB	LMB	LMB+S
Anti - IgE			71	0	64	0	65	0
Bienengift			0	0	0	0	31	21
Wespengift			6	4	68	0	0	8

Diagnostik:

Wahrscheinlich besteht keine Allergie; einziger Hinweis ist ein positiver Hauttest auf Wespe.

Verlauf:

Nach 10 Tagen treten behandlungsinduzierte IgG-Antikörper auf, die nach 3 Monaten wieder abnehmen bzw. ganz verschwinden.

Sofern eine Allergie vorgelegen hat, ist die Behandlung erfolgreich verlaufen.

5.3. Zusammenfassung

5.3.1. Diagnostik im Überblick

Im Folgenden werden die diagnostischen Kriterien vereinfacht gegenübergestellt. Dabei gilt:

Anamnese:

" + "	bei Schweregrad	I - IV
"(+)"	"	" 0

Hauttest:

" + "	bei Hautreaktion auf	= 10 µg/ml Gift
"(+)"	"	" = 10 µg/ml "
" - "	"	keiner positiven Hautreaktion

spez. IgE:

" + "	bei RAST-Klasse	2 - 4
"(+)"	"	" 1
" - "	"	" 0

Antigeninduzierte Histaminausschüttung:

" + "	bei sicherer Freisetzung
"(+)"	" fraglicher "
" - "	" keiner "

außerdem wird das spezifische IgG berücksichtigt, da Allergiker signifikant häufiger schon vor Behandlung nachweisbare Serumspiegel besitzen als Normalpersonen. Es gilt:

" + "	spez. IgG nachweisbar
" - "	" nicht nachweisbar

Nicht durchgeführte Tests sind mit " o " bezeichnet.

In den Tabellen 2 bis 5 sind alle Daten zusammengefaßt. Es muß beachtet werden, daß von 26 Patienten lediglich die Hälfte (Nr. 1 - 8; 15 - 19) vor der Hyposensibilisierung zum Histaminfreisetzungstest zur Verfügung stand.

Von den 13 bei der Erstdiagnostik erfaßten Patienten reagierten 9 auch mit einer antigeninduzierten Histaminausschüttung. Auffällig ist, daß bei 3 Non - Respondern gleichzeitig blockierende IgG-Antikörper nachweisbar waren; beim vierten liegen keine Angaben vor.

Umgekehrt gilt: Von den 9 Histamin freisetzenden Patienten haben 5 keine Antikörper, bei 3 existiert kein Nachweis und nur bei einem besteht ein spez. IgG - Spiegel (Nr. 17).

Bei den restlichen 13 Patienten ist eine Beurteilung der Ausgangslage nur rückwirkend mittels Messung nach 3 Monaten möglich. Die antigeninduzierte Histaminfreisetzung ist dabei nur im positiven Falle verwertbar, da nach einem Vierteljahr bereits erfolgreich behandelt worden sein kann. Selbst bei Vorliegen einer Ausschüttung nach 3 Monaten ist eine iatrogene Sensibilisierung durch die Behandlung denkbar.

Kreuzallergien auf die jeweilige andere Giftsorte sind im Histaminrelease in der Erstdiagnostik bei 3 Patienten (Nr. 7, 17, 19) nachweisbar und bei zwei anderen (Nr. 8, 15) möglich.

Die Beurteilung der anderen Hälfte des Patientengutes (nr. 9 - 14, 20 - 26) ist aus den obengenannten Gründen schwierig.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Anamnese	+	+	+	+	+	+	(+)	(+)	+	+	+	+	(+)	(+)
Hauttest	+	+	+	(+)	+	(+)	(+)	+	+	(+)	+	(+)	-	-
spez. IgE	+	+	+	+	+	(+)	+	-	+	+	+	+	(+)	(+)
Antig. Hista.	+	-	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-
spez. IgG	-	+	0	+	+	-	0	0	+	+	+	+	+	+

(Tabelle 2) mit Bienengift behandelte Patienten; Testungen auf Bienengift

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Hauttest	-	-	-	-	(+)	-	(+)	-	-	(+)	-	-	-	-
spez. IgE	(+)	+	(+)	+	(+)	-	+	-	-	+	-	-	(+)	(+)
Antig. Hista.	-	-	-	-	-	-	+	(+)	(+)	+	-	+	-	-
spez. IgG	-	-	0	-	-	-	0	0	-	+	-	-	-	-

(Tabelle 3) mit Bienengift behandelte Patienten; Testungen auf Wespengift

Patient	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Anamnese	+	+	+	(+)	(+)	+	+	+	+	+	(+)	(+)
Hauttest	(+)	+	+	(+)	+	+	+	+	(+)	(+)	+	+
spez. IgE	+	+	+	(+)	+	o	+	+	(+)	(+)	+	-
Antig. Hista.	+	+	+	(+)	+	(+)	+	+	+	+	+	-
spez. IgG	-	o	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-

(Tabelle 4) mit Wespengift behandelte Patienten; Testungen auf Wespengift

Patient	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Hauttest	(+)	(+)	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-
spez. IgE	+	-	+	(+)	+	o	-	-	-	-	(+)	-
Antig. Hista.	(+)	-	+	-	+	-	-	-	+	(+)	(+)	-
spez. IgG	-	o	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

(Tabelle 5) mit Wespengift behandelte Patienten; Testungen auf Bienengift

5.3.2. Verlauf im Überblick

In den Tafeln 2 - 5 ist der Verlauf der Histaminfreisetzung graphisch dargestellt.

5.3.2.1. Therapiekontrolle

Als relevanter Test ist die Histaminausschüttung im Vollblut anzusehen. Übersicht:

	nach 3 Monaten	nach 6 Monaten
erfolgreich	20	20
fraglicher Erfolg	2	2
kein Erfolg	3	4

Nach 3 Monaten kann bei 3 Patienten (Nr. 9,22,23) noch mit Sicherheit von einer allergischen Reaktionslage ausgegangen werden, bei 2 ist es fraglich (Nr. 8,20). 2 dieser 3 Patienten (Nr. 9,22) zeigen im Vergleich zum 6-Monatswert deutliche Tendenz zur Verbesserung, einer (Nr. 23) bleibt unverändert; die Ausschüttungen der Nr. 8 und 20 verschwinden sogar.

Nach einem halben Jahr wird die Histaminfreisetzung in drei weiteren Fällen positiv (Nr. 2,3,12).

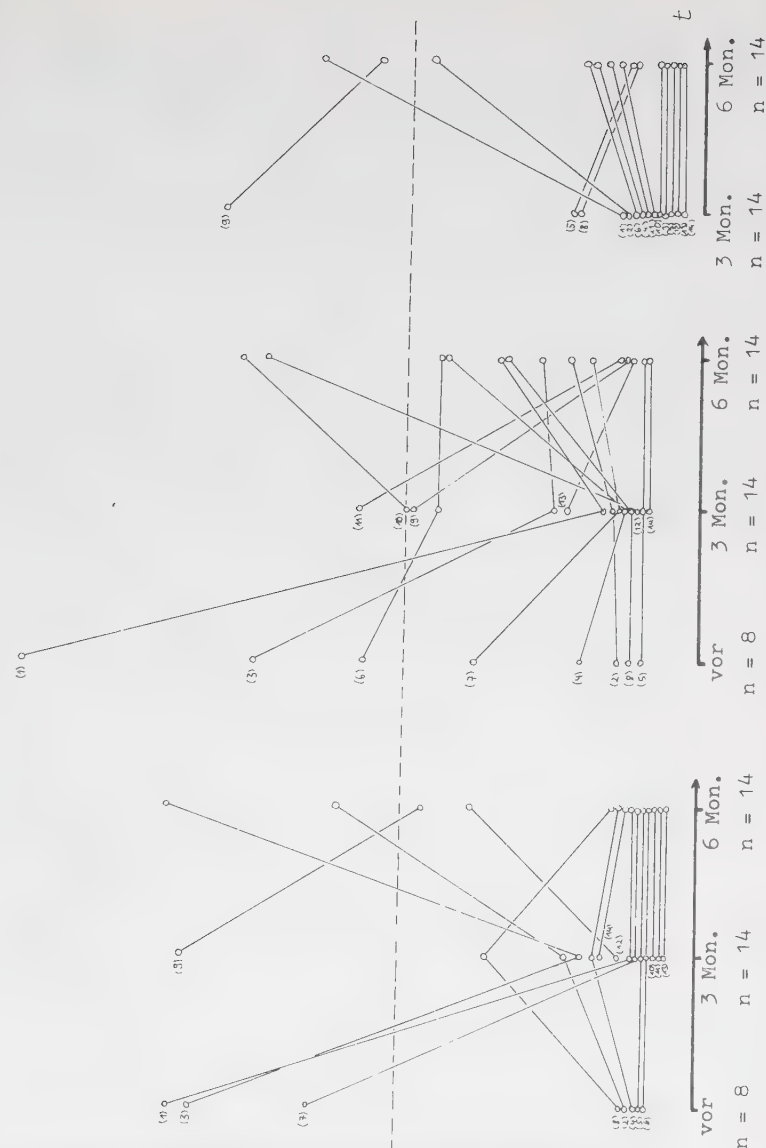
Nach 9 Monaten wurde bei den Bienengiftallergikern ein Expositionstest durchgeführt. Nicht teilgenommen hat Nr. 7. Lediglich bei einem Patienten (Nr. 9) führte der Bienenstich zu einer generalisierten Reaktion. Diese Patientin hatte drei Monate zuvor die Behandlung abgebrochen, obwohl zu diesem Zeitpunkt die Histaminausschüttung noch grenzwertig gewesen ist. Für die beiden anderen Bienengiftallergiker (Nr. 2,3), die nach 6 Monaten noch ausgeschüttet hatten, muß angenommen werden, daß sich die Reaktionslage bis zum Expositionstest wieder verbessert hat.

Histamin-
freisetzung
[pg/20 μ l]

in Vollblut

in L M B

in L M B + Serum



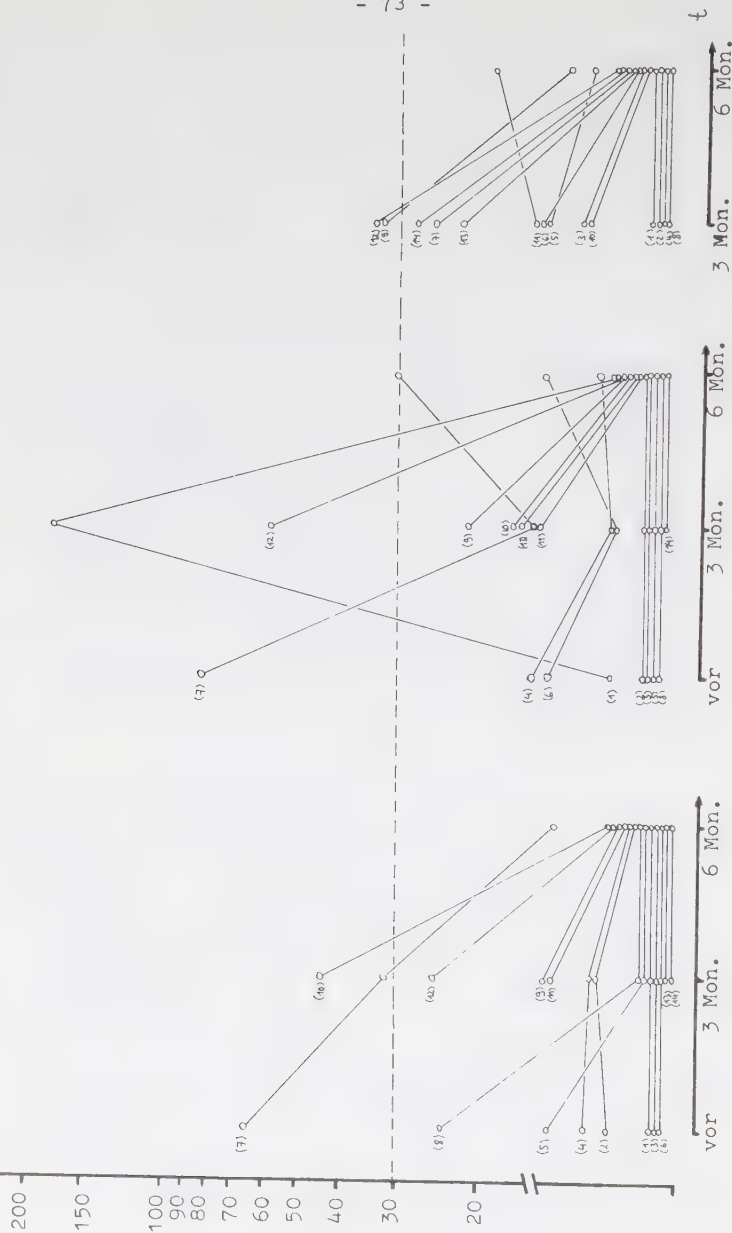
(Tafel 2) Mit BIENENGIFT hyposensibilisierte Patienten; Freisetzung auf BIENENGIFT

Histamin-
freisetzung
[pg/20 μ l]

in Vollblut

in L M B

in L M B + Serum



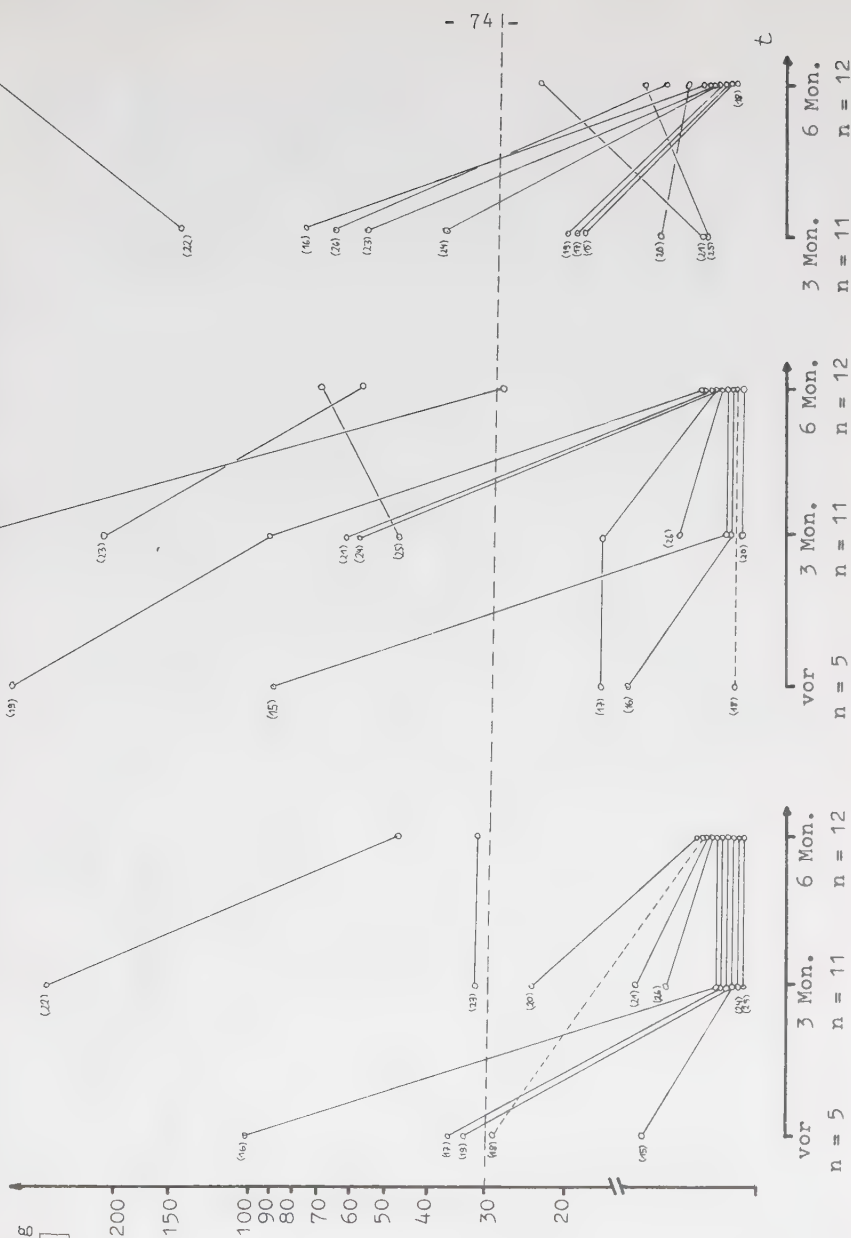
(Tafel 3) Mit BIENENGIFT hyposensibilisierte Patienten; Freisetzung auf WESPENGIFT

in Vollblut

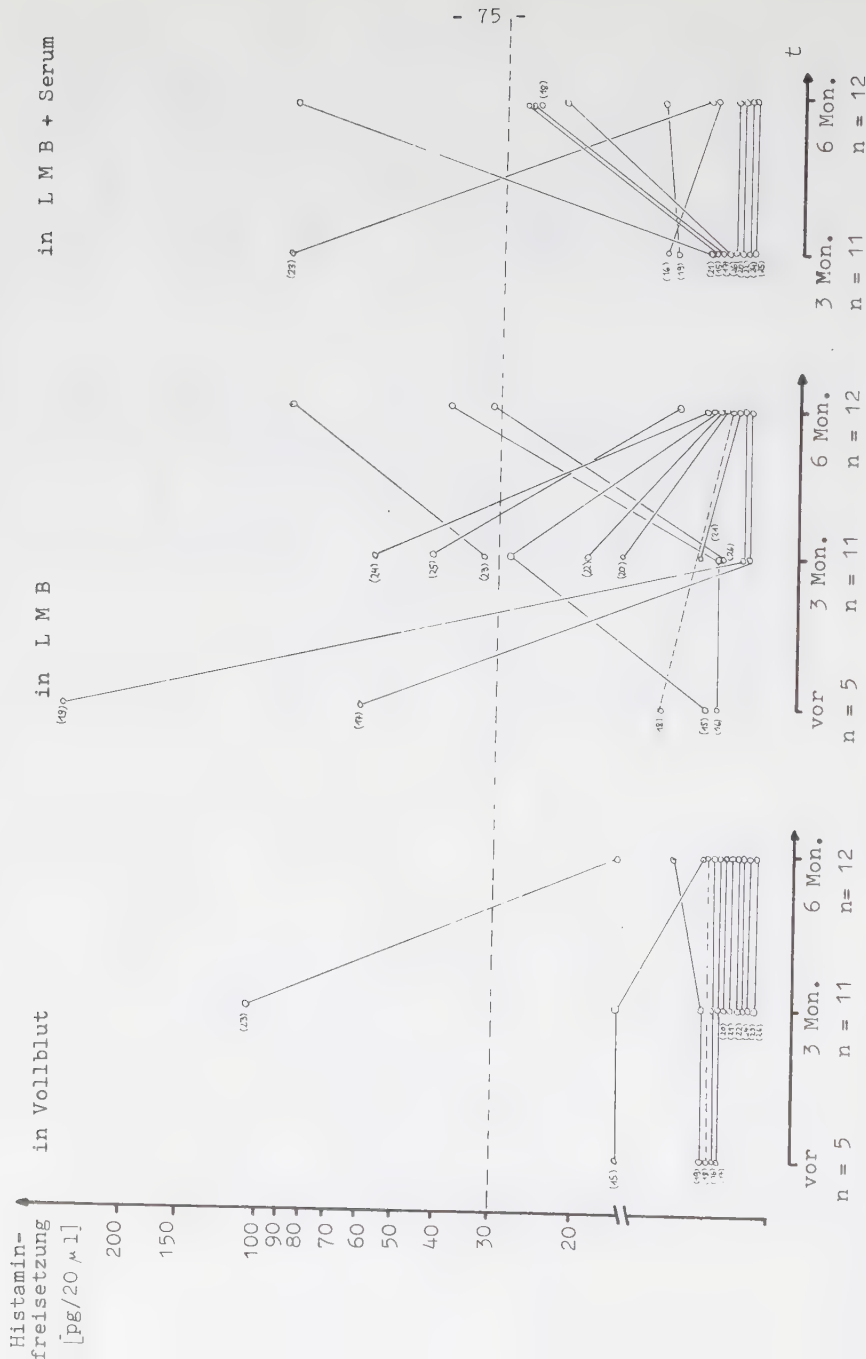
in LMB

in LMB + Serum

Histamin-
freisetzung
[pg/20 μ l]



(Tafel 4) Mit WESPENGIFT hyposensibilisierte Patienten; Freisetzung auf WESPENGIFT



(Tafel 5) Mit WtSPENGIFT hyposensibilisierte Patienten; Freisetzung auf BIENENGIFT

Verlauf der Kreuzallergien:

Nach 3 Monaten setzen 3 Patienten (Nr. 7,10,23) sicher, einer (nr. 20) fraglich antigeninduziert Histamin frei, nach einem halben Jahr ist überhaupt keine Kreuzsensibilisierung mehr zu beobachten. Bei zwei Patienten (Nr. 1,15) läßt der Verlauf der LMB-Kurve die Spekulation zu, daß eine vorübergehende Kreuzsensibilisierung stattgefunden hat. Da kein synchroner Anstieg im Vollblut feststellbar ist, kann angenommen werden, daß die entstandene Allergie auch gleich wieder durch die Behandlung ausgemerzt wird.

5.3.2.2. Nachweis blockierender Faktoren

Bei Allergikern werden häufig bereits vor Behandlung signifikante Spiegel spezifischen IgGs gemessen; Normalpersonen besitzen keine.

Über den Verlauf des spezifischen IgG vor und während der Hyposensibilisierung informieren die Tafel 6.

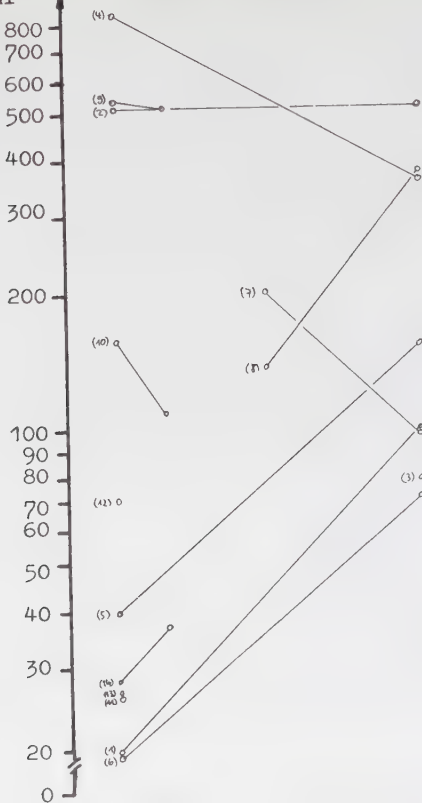
		Hista.freis	+	Hista.freis.	-
vor Behandlung: (n = 9)	IgG +	1		3	
	-	5		0	
nach 3 Monaten: (n = 10)	IgG +	2		2	
	-	2		4	
nach 6 Monaten: (n = 13)	IgG +	2		9	
	-	0		2	
Gesamt (n = 32)	IgG +	5		14	
	-	7		6	

(Tabelle 6): Gegenüberstellung antigeninduzierte Histaminfreisetzung und IgG-RAST

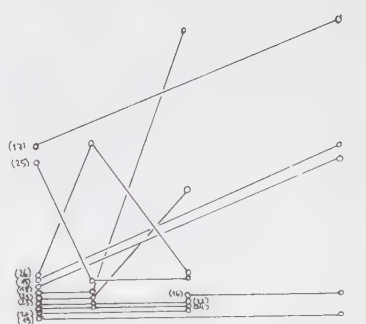
spez. IgG

U/ml

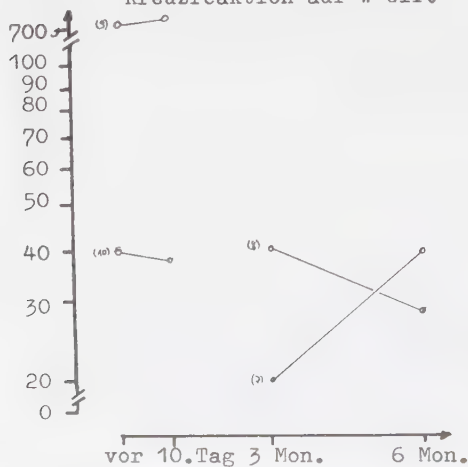
gegen Bienengift



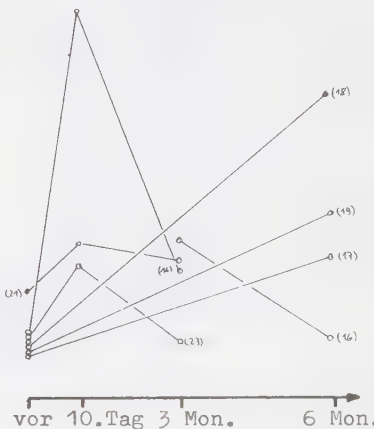
gegen Wespengift



Kreuzreaktion auf W-Gift



Kreuzreaktion auf B-Gift



(Tafel 6) IgG-RAST; Verlauf (bei Kreuzreaktionen nur positive Werte aufgetragen)

Vor Behandlung sind bereits 3 Patienten ohne Histaminausschüttung, die dafür blockierende IgG - Antikörper besitzen; nach 6 Monaten sind es dann von 13 neun. Insgesamt sind bei 14 von 32 Vergleichen blockierende Antikörper bei fehlender Histaminausschüttung nachweisbar; umgekehrt wird in 7 Fällen Histamin freigesetzt ohne IgG - Nachweis. Bei 6 Messungen ist weder IgG noch die Histaminfreisetzung positiv. Lediglich in 5 Vergleichen reagieren beide Testverfahren gleichermaßen positiv (Nr. 2,3,8,17,23). Das bedeutet zusammenfassend eine hohe Korrelation zwischen IgG - RAST und antigeninduzierter Histaminausschüttung.

LMB + Serum:

Die Histaminausschüttung aus LMB + Serum war ursprünglich auch als Meßsystem zum Nachweis blockierender Faktoren konzipiert gewesen. Die gemessenen Werte kann man derzeit nur zur Kenntnis nehmen, für eine sinnvolle Interpretation werden wohl mehr Daten vorliegen müssen.

5.3.2.3. zelluläre Mechanismen

Wie aus den Tafeln 2 - 5 und der Tabelle 7 hervorgeht, tritt nicht nur , wie erwartet, eine Reduktion der Histaminausschüttung im Vollblut im Laufe der Behandlung ein, sondern auch in LMB. Daruas folgt, daß nicht nur humorale blockierende Faktoren für den Behandlungserfolg eine Rolle spielen, sondern auch spezifische zelluläre Mechanismen an der Hyposensibilisierung beteiligt sind.

Freisetzung auf	vor Hypos.		nach 3 Mon.		nach 6 Mon.	
	VB	LMB	VB	LMB	VB	LMB
Anti - IgE (n = 26)	163	174	116	66	59	30
Bienengift (n = 14)	29	42	10	11	14	18
Wespengift (n = 12)	43	93	82		7	13

(Tabelle 7) Antigeninduzierte Histaminausschüttung:
Durchschnittswerte, bei den Giften nur
die jeweiligen Allergiker

Weiterhin zeigt auch die im Laufe der Behandlung
abfallende Histaminfreisetzung auf Anti - IgE,
daß außerdem unspezifische supprimierende zelluläre
Interaktionen stattfinden müssen.

6. DISKUSSION

Höchste Spezifität und Sensitivität bezüglich der Diagnose einer Insektengiftallergie und der Überwachung der Desensibilisierungsbehandlung darf von der antigeninduzierten Histaminfreisetzung erwartet werden, weil es sich hier um einen dynamischen Test handelt, in den induzierende wie blockierende Faktoren einfließen. Bei einem oberflächlichen Vergleich der Ergebnisse mit den durch andere Labormethoden oder die Hauttestung ermittelten Resultaten ist dies nicht der Fall. Es darf indes nicht übersehen werden, wie schwierig gerade im Falle der Insektengiftallergie die Sicherung der Diagnose überhaupt ist, so daß selbst die Aussagen der Patienten noch keine Gewähr für eine sichere Diagnose darstellen.

Die Antigeninduzierte Histaminfreisetzung wurde zunächst nur bei 4 von 14 Patienten mit Wespengiftallergie beobachtet. Dabei stützte sich die Diagnose allein auf Anamnese und Hauttest; eine Provokation durch den natürlichen Stich eines Insektes wurde nicht vorgenommen. So mögen einzelne Patienten ohne echte Insektengiftallergie miteingereicht worden sein. Dies wiederum bedeutete, daß der Anteil der über eine durch Insektengift provozierbaren Histaminausschüttung erkannten Allergiker in Wirklichkeit größer ist.

Überraschend ist nun, daß während der Hyposensibilisierung der erwartete Abfall der ausgeschütteten Histaminmenge bei den Bienengiftallergikern nur in 4 Fällen beobachtet werden konnte, wogegen dieses

Phänomen bei sämtlichen Wespengiftallergikern eintrat. Im Übrigen war diese Entwicklung bereits nach 3 Monaten erkennbar; wiederum erwies sich die Gruppe der Wespengiftallergiker als die günstigere bezüglich des gewählten Testsystems.

Hinsichtlich der möglichen Mechanismen, die im Rahmen einer Desensibilisierungsbehandlung ablaufen, sind die Einzelergebnisse, die unter Verwendung von Gesamtblut und von isolierten Blutzellen gewonnen sind, aufschlußreich. Allgemein entsprechen sie sich. Dies durfte zwar vor der Behandlung erwartet werden, nicht jedoch während oder nach der Therapie. Die hier in beiden Fällen ermittelte Verminderung der antigeninduzierten Histaminfreisetzung kann nur durch gleichzeitiges Auftreten von blockierenden humoralen Faktoren und von zellulären Interferenzen bedingt sein. Wiederum überrascht, daß Patienten mit Wespengiftallergie dieses Verhalten zuverlässiger erkennen lassen als Patienten mit Bienengiftallergie. Ein korrespondierendes Verhalten von Serumantikörpern der IgG - Klasse im Sinne des gegenläufigen Auftretens zur Antigeninduzierten Histaminausschüttung war insofern erkennbar, als in der Mehrzahl der Fälle die Menge während der Hyposensibilisierung anstieg bei gleichzeitigem Abfall der freigesetzten Histaminmenge. Nicht einzuordnen sind Befunde, wonach bereits vor dieser spezifischen immunologischen Therapie Antikörper der IgG - Klasse vorhanden waren.

Bei der Besprechung der aufgezählten Daten müssen verschiedene Umstände gewürdigt werden. Zunächst bestehen Bienen- und Wespengift aus einer Reihe unterschiedlicher antigenen Komponenten. Bereits dies

erklärt eine Streubreite nicht nur der Testergebnisse, sondern auch des Behandlungserfolges. Treffsicherheit von Laboruntersuchungen und Effizienz der Immuntherapie können somit auch durch eine weitere Standardisierung der Insektengifte erreicht werden. Dies ist zugleich eine Erklärung für die unterschiedliche Zuverlässigkeit der angewandten Tests bei Bienen- und Wespengiftallergikern. Ein weiterer Punkt ist das keineswegs identische Verhalten von Mastzellen und Basophilen, die im Hauttest und bei der antigeninduzierten Histaminfreisetzung getrennt angesprochen worden sind. Widersprüchliche Ergebnisse können der Realität jedoch insofern entsprechen, als nach einem Insektenstich durchaus eine heftige Allgemeinreaktion eintreten kann ohne ausgedehnte Lokalreaktion. Aus dieser Überlegung heraus ist sogar die Messung des aus Basophilen ausgeschütteten Histamin die Untersuchung mit der entscheidenden Aussage, weil sie das Risiko der gefährlichen Allgemeinreaktion besser erkennen läßt als andere Tests. Zweifellos kann die Zuverlässigkeit der Prognose noch gesteigert werden, wenn, neben der erforderlichen Antigenstandardisierung, auch der Testansatz besser kontrolliert wird. Hier ist als entscheidender Nachteil die wegen des erheblichen Aufwandes unterbliebene Zählung der Basophilen zu nennen. Die Erfüllung dieser Forderung würde insbesondere den Vergleich der Ergebnisse vor und nach der Desensibilisierungsbehandlung verbessern.

Im Spiegel zahlreicher Publikationen während der letzten Jahre können die hier mitgeteilten Ergebnisse jedem Vergleich standhalten (9,21,25,33,42,45,59, 69,71,79,82,108,120,128). Sie weisen den Vorteil auf,

daß eine größere Patientenzahl der Auswertung zugrunde liegt. Von noch größerer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, daß dank der extrem empfindlichen Technik ein Vergleich auch zwischen Vollblut und Zellfraktionen möglich war, der eine Aussage über die während der Desensibilisierungsbehandlung angestossenen Mechanismen erlaubte.

Unter Berücksichtigung all dieser Daten muß anerkannt werden, daß die antigeninduzierte Histaminausschüttung aus Basophilen einen geeigneten Test darstellt zur Beurteilung des Risikos, nach einem Insektenstich eine generalisierte Reaktion zu entwickeln. Darüberhinaus kann der Erfolg der Desensibilisierungsbehandlung abgeschätzt werden; dies gilt vor allem für Wespengiftallergiker. Somit erfüllt die antigeninduzierte Histaminfreisetzung die an sie gestellte Forderung einer zuverlässigen prognostischen Aussage.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 14 Patienten mit Bienengiftallergie und bei 12 Patienten mit Wespengiftallergie wurde die antigeninduzierte Histaminausschüttung aus Basophilen gemessen. Die Tests wurden mit peripherem Blut sowohl nach Auftrennung von humoralen und zellulären Elementen wie auch insgesamt vorgenommen. Als Zeitpunkt wurden der Tag vor der Hyposensibilisierungsbehandlung sowie Intervalle von 3 und 6 Monaten nach Beginn der Therapie gewählt. Zugleich wurde nach zirkulierenden Antikörpern der IgG - Klasse gesucht; Inkubationsversuche von isolierten Leukozyten in Serum von erfolgreich Behandelten sollten die Wirkung solcher Antikörper auf die Histaminfreisetzung erweisen.

Eine gesteigerte Histaminfreisetzung konnte vor Beginn der Behandlung bei 4 Patienten mit Bienengiftallergie und bei 5 mit Wespengiftallergie gemessen werden. Im Verlaufe der Desensibilisierung nahm die ausgeschüttete Histaminmenge bei sämtlichen Patienten mit Wespengiftallergie ab; dies war bei 5 Bienengiftallergikern ebenfalls erkennbar. Vollblut und isolierte Leukozyten verhielten sich gleich. Während die Histaminfreisetzung in Vollblut und isolierten Leukozyten zurückging, traten Antikörper der IgG - Klasse auf.

Die Ergebnisse zeigen, daß die antigeninduzierte Histaminausschüttung als ein Test in Betracht kommt, der eine Abschätzung des Risikos, nach einem Insektenstich generalisiert zu reagieren, ebenso ermög-

licht wie eine Ermittlung des Therapieerfolges.
Zugleich konnte bestätigt werden, daß der Erfolg der
Hyposensibilisierungsbehandlung auf der Entwicklung
blockierender humoraler und zellulärer Mechanismen
beruht.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBERT, E.D., SCHOLZ S.:
Über die Beziehung atopischer Erkrankungen und dem
HLA - System.
Der Krankenhausarzt, Sonderdruck 3/4, 9 - 10 (1980)
2. BAENKLER H.-W., WOITOWITZ H.J.:
Spezifische IgE - Antikörper bei berufsbedingtem
Asthma bronchiale allergikum.
Diagnostik 6, 510 - 513 (1976)
3. BAENKLER H.-W.,:
IgE - Nachweismethoden
In: Nolte: Allergiediagnostik, Dustri, Deisenhofen (1981)
4. BARBEE R.A., HALONEN M., LEBOWITZ M., BURROWS B:
Distribution of IgE in a community population sample:
correlations with age, sex and allergen skin test re-
activity
J. Allergy Clin. Immunol. 68, 106 - 111 (1981)
5. BARNARD J.H.:
Nonfatal results in third-degree anaphylaxis from
Hymenoptera stings
J. Allergy 45, 92 - 96 (1970)
6. BARNARD J.H.:
Present status of therapy in Hymenoptera sting sensi-
tivity
Annals of Allergy 29, 372 - 376 (1971)
7. BARNARD J.H.:
Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United
States
J. Allergy Clin. Immunol. 52, 259 - 264 (1973)

8. BARR S.E.:
Allergy to Hymenoptera stings
JAMA 228, 718 - 720 (1974)
9. BARR S.E.:
Prolonged interval immunotherapy of Hymenoptera sting allergy
Annals of Allergy 36, 308 -312 (1976)
10. BAXTER J.H.:
Role of Ca^{++} in mast cell activation, desensitization,
and histaminrelease by dextran
J. Immunol. 111, 1470 - 1473 (1973)
11. BEAVEN M.:
Histamine: Its role in physiological and pathological
processes
Monographs in Allergy 13, S. Karger, Basel (1978)
12. BECKER K.E., ISHIZAKA T., METZGER H., ISHIZAKA K.,
GRIMELY P.M.:
Surface IgE on human basophils during histamin release
J. Exp. Med. 138, 394 - 409 (1973)
13. BENNICH H., JOHANSSON S.G.O.:
Structure and function of human immunglobulin E
Advances Immunol. 13, 1 - 55 (1971)
14. BOETCHER D.A., LEONARD E.J.:
Basophil chemotaxis augmentation by a factor from
stimulated lymphocyte cultures
Immunol. Commun. 2, 421 - 429 (1973)
15. BORK K., KÖNIG W.:
Neue In-Vitro-Methodik in der Allergologie: Histamin-
Release- Test
Dtsch. med. Wschr. 106, 1060 -1064 (1981)

16. BUCKLEY R.H., SAMPSON H.A., FISER P.M.:
In vitro studies of IgE synthesis in normal and atopic humans
In: JOHANSSON: Diagnosis and treatment of IgE-mediated diseases, Excerpta medica, Amsterdam 6 - 19 (1981)
17. BUSSE W.W., REED C.E., LICHTENSTEIN L.M., REISMAN R.E.:
Immunotherapy in bee-sting anaphylaxis
JAMA 231, 1154 - 1156 (1975)
18. CHIORAZZI N., FOX D.A., KATZ D.H.:
Hapten-specific IgE antibody response in mice.
VII. Conversion of IgE "non-responder" strains to IgE "responders" by elimination of suppressor T cell activity
J. Immunol. 118, 48 - 54 (1977 a)
19. CONROY M.C., ADKINSON N.F., LICHTENSTEIN L.M.:
Measurement of IgE on human basophils: Relation to serum IgE and anti-IgE-induced histamine release
J. Immunol. 118, 1317 - 1321 (1977)
20. CZARNETZKI B.M., KÖNIG W., LICHTENSTEIN L.M.:
Antigen-induced eosinophil chemotactic factor (ECF) release by human leukocytes.
Inflammation 1, 201 - 215 (1976)
21. DE WECK A.L.:
The evolving rationale behind specific allergy treatment (immunotherapy)
In: JOHANSSON: Diagnosis and treatment of IgE-mediated diseases, Excerpta medica, Amsterdam 107 - 115 (1981)
22. DIAZ P., JONES D.G., KAY A.B.:
Histamine receptors on guinea-pig alveolar macrophages: chemical specificity and the effects of H₁ - and H₂ - receptor agonists and antagonists
Clin. exp. Immunol. 35, 462 - 469 (1979)

23. DVORAK A.M., DVORAK H.F.:
The basophil
Arch. Pathol. Lab. Med. 103, 551 - 558 (1979)
24. FILLIP G.:
Specific desensitization: a new theory of its mechanism
Allergol. et Immunopathol. VI, 427 - 444 (1978)
25. FINDLAY S.R., GILLAPSY J.E., LORD R., WEINER L.S.,
GRANT J.A.:
Polistes wasp hypersensitivity: Diagnosis by venom -
induced release of histamine in vitro
J. Allergy Clin. Immunol. 60, 230 - 235 (1977)
26. FOUCARD T.:
Total and specific IgE determinations in clinical
practise
In: JOHANSSON: Diagnosis and treatment of IgE mediated
diseases, Excerpta medica, Amsterdam 65 - 73 (1981)
27. FRAZIER C.A.:
Insect stings - a medical emergency
JAMA 235, 2410 - 2411 (1976)
28. FRAZIER C.A.:
Are we adequately protecting our patients who are
allergic to insect stings?
Journal of Asthma Research 13, 173 - 177 (1976)
29. FRICK O.L.:
Immediate hypersensitivity
In: Fudenberg H.H., Sites D.P., Caldwell J.L., Wells
J.V.: Basic & clinical Immunology 3rd Ed., 274 - 295
(1980), Lange, Los Altos (California)
30. FUCHS E:
Allergische Atemwegserkrankungen des anaphylaktischen
Soforttyps, Klinik, Diagnostik und Therapie
Allergologie 2, 174 - 183 (1979)

31. GECZY A.F., GECZY C.L., DE WECK A.L.:
Histocompatibility antigens and genetic control of
the immune response in guinea pigs. III. Specific
inhibition of antigen-induced lymphocyte proliferation
by strain-specific anti-idiotypic antibodies
J. Exp. Med. 144, 226 - 240 (1976)
32. GECZY A.F., GECZY C.L., DE WECK A.L., TOFFLER O.:
Suppression of reaginic antibody formation in guinea
pigs by anti-idiotypic antibodies
J. Allergy Clin. Immunol. 62, 261 - 270 (1978)
33. GLOWANIA H.-J., SCHULZ K.-H.:
Zur Hyposensibilisierungsbehandlung mit Bienen- und
Wespengift
Allergologie 4, 60 - 66 (1981)
34. GRANT J.A., LICHTENSTEIN L.M.:
Reversed in vitro anaphylaxis induced by anti-IgG.
Specificity of the reaction and comparison with
antigen-induced histamine release.
J. Immunol. 109, 20 - 25 (1972)
35. GRANT J.A., DUPREE E., GOLDMAN A.S., SCHULTZ D.K.,
JACKSON A.L.:
Complement induced release of histamine in human
leukocytes
J. Immunol. 114, 1101 - 1106 (1975)
36. HABERMANN E.:
Bee and wasp venoms
Science 177, 314 - 32; (1972)
37. HAMAOKA T., KATZ D.H., BENACERRAF B.:
Hapten-specific IgE antibody responses in mice.
II. Cooperative interactions between adoptively
transferred T- and B-lymphocytes in the development
of IgE response.
J. Exp. Med. 138, 538 - 555 (1973)

38. HAMAOKA T., NEWBURGER P.E., KATZ D.H., BENACERRAF B.:
Hapten-specific IgE antibody response in mice.
III. Establishment of parameters for generation of
helper T-cell function regulating the primary and
secondary responses of IgE- and IgG- B-lymphocytes
J. Immunol. 113, 958 - 973 (1974)
39. HAMMER D.K.:
Immunglobulin E (IgE) - vermittelte Reaktionen
Allergologie 2, 168 - 173 (1979)
40. HENDERSON L.L.:
Acute reaction to insect sting
Postgraduate Medicine 49, 191 - 193 (1971)
41. HERMAN J.J., ROSNER J.K., DAVIS III A.E., ZEIGER R.S.,
ARNAOUT M.A., COLTEN H.R.:
Complement-dependent histamine release from human
granulocytes
J. Clin. Invest. 63, 1195 - 1202 (1979)
42. HOIGNE'R., MÜLLER U., PATRIZZI R., THURNHEER U.:
Komplikationen bei der Diagnose und Therapie allerg-
ischer Krankheiten, besonders der Insektenstichallergie
Therapiewoche 29, 3649 - 3656 (1979)
43. HORAN J.D., MANDL M.A.J.:
Insect-venom allergy
CMA 114, 24 - 26 (1976)
44. HUNT K.J., VALENTINE M.D., SOBOTKA A.K., LICHTENSTEIN:
Diagnosis of allergy to stinging insects by skin
testing with Hymenoptera venoms
Annals of Internal Medicine 85, 56 - 59 (1976)
45. HUNT K.J., VALENTINE M.D., SOBOTKA A.K., BENTON A.W.,
AMODIO F.J., LICHTENSTEIN L.M.:
A controlled trial of immunotherapy in insect hyper-
sensitivity
New England Journal of Medicine 299, 157 - 161 (1978)

46. ISHIZAKA K., ISHIZAKA T.:
Identification of E - antibodies as a carrier of
reaginic activity
J. Immunol. 99, 1187 - 1198 (1967)
47. ISHIZAKA K., ADACHI T.:
Generation of specific helper cells and suppressor
cells in vitro for the IgE- and IgG-antibody response
J. Immunol. 117, 40 - 47 (1976)
48. ISHIZAKA K., ISHIZAKA T.:
Mechanisms of reaginic hypersensitivity and IgE-
antibody response
Immunol Rev. 41, 109 - 148 (1978)
49. ISHIZAKA T., ISHIZAKA K., JOHANSSON S.G.O., BENNICH H.:
Histamin release from human leucocytes by anti E
antibodies
J. Immunol. 102, 884 - 892 (1978)
50. ISHIZAKA T., ISHIZAKA K., ORANGE R.P., AUSTEN K.F.:
The capacity of human IgE to mediate the release of
histamin and slow-reacting substance of anaphylaxis
(SRS-A) from monkey lung
J. Immunol. 104, 335 - 343 (1972)
51. ISHIZAKA T., SIAN C.M., ISHIZAKA K.:
Complement fixation by aggregated IgE through
alternative pathway
J. Immunol. 108, 848 - 851 (1972)
52. ISHIZAKA T., DE BERNARDO R., TOMIOKA H., LICHTENSTEIN
L.M., ISHIZAKA K.:
Identification of basophil granulocytes as a site of
allergic histamine release
J. Immunol. 108, 1000 - 1008 (1972)

53. ISHIZAKA T., ISHIZAKA K., CONRAD D.H., FROESE A.:
A new concept of triggering mechanisms of IgE -
mediated histamine release
J. Allergy Clin. Immunol. 61, 320 - 330 (1978)
54. ISHIZAKA T.:
Vorgänge an der Zellmembran bei der Aktivierung von
Mastzellen zur Mediatorenfreisetzung
Der Krankenhausarzt, Sonderdruck 3/4, 22 - 28 (1980)
55. JÄGER L.:
Klinische Immunologie und Allergologie, Teil I
Fischer, Jena 1976
56. JARISCH R., GÖTZ M.:
Do IgE antibodies prove allergy?
In: JOHANSSON: Diagnosis and treatment of IgE-mediated
diseases, Excerpta medica, Amsterdam 56 - 63 (1981)
57. JOHANSSON S.G.O.:
IgE and the new understanding of allergy
In: JOHANSSON: Diagnosis and treatment of IgE-mediated
diseases, Excerpta medica, Amsterdam (1981)
58. JOHNSTONE D.E.:
The case for hyposensitization. Its rationale and
justification
Pediatric Clinics of North America 22, 239 - 249 (1975)
59. KALVERAM K.-J., URBANEK R.:
Sensibilisierung und Schutzantikörperbildung gegen
Bienengift und Bienengiftkomponenten
Allergologie 4, 74 - 77 (1981)
60. KATZ D.H.:
The allergic phenotype: manifestation of "allergic
breakthrough" and imbalance in normal "damping" of
IgE antibody production
Immunol. Rev. 41, 77 - 110 (1978)

61. KATZ D.H.:
Control of IgE antibody production by suppressor substances
J. Allergy Clin. Immunol. 62, 44 - 61 (1978a)
62. KAZIMIERCZAK W., DIAMANZ B.:
Mechanisms of histamine-release in anaphylactic and anaphylactoid reactions
Prog. Allergy 24, 295 - 365 (1978)
63. KELLNER G., MAJER E.H.:
Pathophysiologie der Nasenschleimhaut bei allergischen Erkrankungen
Allergologie 3, 108 - 116 (1978)
64. KERN F., SOBOTKA A.K., VALENTINE M.D., BENTON A.W., LICHTENSTEIN L.M.:
Allergy to insect stings III. Allergenic cross-reactivity among the vespid venoms
J. Allergy Clin. Immunol. 57, 554 - 559 (1976)
65. KLEINHANS D.:
Diagnostik der Insektenoxinallergie (Biene, Wespe) mit dem Radio-Allergo-Sorbens-Test
Zeitschr. d. Hautkrankheiten 54, 123 - 128 (1979)
66. KÖNIG W., KROEGEL C., MÖLLER G., TESCH H., THEOBALD K., BOHN A.:
Interzelluläre Regulation der allergischen Reaktion durch Mastzellen, Eosinophile und Neutrophile
Der Krankenhausarzt, Sonderdruck 3/4, 29 - 35 (1980)
67. KRAFT D.:
Theoretische Grundlagen der Hyposensibilisierung
Beilage zu Wien. klin. Wschr. 92, Heft 18, 12 - 14 (1980)

68. LEE W.Y., SEHON A.H.:
Suppression of reaginic antibodies
Immunol Rev. 41, 200 - 247 (1978)
69. LICHTENSTEIN L.M., VALENTINE M.D., SOBOTKA A.K.:
A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity
to hymenoptera sting.
N. Engl. J. Med. 290, 1223 - 1227 (1974)
70. LICHTENSTEIN L.M., VALENTINE M.D., SOBOTKA A.K.:
Insect allergy: The state of art
J. Allergy Clin. Immunol. 64, 5 - 12 (1979)
71. MAUCHER O.M., GRAU M., HARTMANN M., SCHÖPF E.:
Klinische Erfahrungen bei der Testung und Hyposensibilisierung mit gereinigtem Bienen- und Wespengift
Allergologie 4, 67 - 73 (1981)
72. MAY C.D., LYMAN M., ALBERTO R., CHENG J.:
Procedures for immunochemical study of histamine
release from leukocytes with small volume of blood
J. Allergy 46, 12 - 20 (1970)
73. MCLEAN D.C., TAYLOR A.D., LOWANCE M.I.:
Repository insect antigen desensitization
Annals of Allergy 30, 413 - 415 (1972)
74. MELAM H., PRUZANSKY J.J., PATTERSON R.:
Histamin release from leukocytes with antigen E and
whole ragweed extract
J. Allerg. 45, 43 - 47 (1970)
75. METZGER H.:
The IgE-mast cell system as a paradigm for the study
of antibody mechanisms
Immunol. Rev. 41, 186 - 199 (1978)

76. MIYACHI S., LESSOF M.H., KEMENY D.M.:
Evaluation of bee sting allergy by skin tests and
serum antibody assays
Int. Archs. Allergy appl. Immunol. 60, 148 - 153 (1979)
77. MUELLER H.L.:
Diagnosis and treatment of insect sensitivity
J. Asthma Res. 3, 331 - 333 (1966)
78. MUELLER H.L.:
Stinging insect hypersensitivity : speaking out
Ann. Allergy 46, 83 - 85 (1981)
79. MÜLLER U., SPIESS J., ROTH A.:
Serological investigations in hymenoptera sting allergy:
IgE and haemagglutinating antibodies against bee venom
in patients with bee sting allergy, bee keepers and
non-allergic blood donors
Clin. Allergy 7, 147 - 154 (1977)
80. MÜLLER U., SPIESS J., PATRIZZI R., ROTH A., HOIGNE R.:
Bedeutung serologischer Untersuchungen in Diagnose und
Therapie der Insektengiftallergie
Schweiz. med. Eschr. 107, 1747 - 1749 (1977)
81. MÜLLER U., ROTH A., YMAN L., PATRIZZI R.:
Use of RAST technique in Wasp sting hypersensitivity
Allergy 33, 197 - 202 (1978)
82. MÜLLER U.:
Diagnose und Therapie der Insektenstichallergie heute
Allergologie 4, 51 - 55 (1981)
83. MUMCUOGLU Y., RUFLI T.:
Dermatologische Entomologie. 13. Vespidae/Wespen.
Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS) 69, 1574 - 1579 (1980)

84. NITULESCU-BOLTZ A., SANDOR I., JARISCH R.:
Die Bienengiftallergie
Z. Hautkr. 52, 1230 - 1236 (1977)
85. NIZAMI R.M., BABOO M.T.:
Office management of patients with urticaria: an analysis of 215 patients
Annals of Allergy 33, 78 - 85 (1974)
86. NIZAMI R.M., COLLINS-WILLIAMS C.:
Hyposensitization therapy in allergic diseases
Annals of Allergy 35, 296 - 304 (1975)
87. NORMAN P.S., LICHTENSTEIN L.M., ISHIZAKA K.:
Diagnostic tests in ragweed hay fever. A comparison of direct skin test, IgE-antibody measurement and basophil histamine release
J. Allergy Clin. Immunol. 52, 210 - 224 (1973)
88. PATRIZZI R., MÜLLER U., YMAN L., HOIGNE R.:
Comparison of skin tests and RAST for the diagnosis of bee sting allergy
Allergy 34, 249 - 256 (1979)
89. PEARN J., HAWGOOD S.:
Bee-sting anaphylaxis in childhood
Med. J. Aust. 2, 228 - 230 (1979)
90. PRUZANSKY J.J., PATTERSON R.:
Histamine release from leukocytes of hyper sensitive individuals
J. Allergy 39, 44 - 50 (1967)
91. RADERMECKER M.F.:
Automated histamine release from whole blood
Int. Archs. Allergy appl. Immun. 63, 415 - 423 (1980)

92. RADERMECKER M.F.:
Allergen-mediated histamine release from whole blood
Int. Archs. Allergy appl. Immun. 63, 415 - 423 (1980)
93. REISMAN R.E., ARBESMAN C.E.:
Stinging insect allergy. Current concepts and problems
Pediatric Clinic of North America 22, 185 - 192 (1975)
94. REISMAN R.E., WYPYCH J., ARBESMAN C.E.:
Stinging insect allergy: detection and clinical significance of venom IgE antibodies
J. Allergy Clin. Immunol. 56, 443 - 449 (1975)
95. REISMAN R.E.:
Stinging insect allergy
J. Allergy Clin. Immunol. 64, 3 - 4 (1979)
96. RING J.:
Immunologische Grundlagen zur Diagnostik der akuten allergischen Reaktion
In: NOLTE: Allergiediagnostik, Düstri, Deisenhofen 1981
97. RUFLI T., MUMCUOGLU Y.:
Dermatologische Entomologie. 12. Apidae/Bienen
Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS) 69, 1317 - 1324 (1980)
98. RUPPERT V.:
Prick- und Intracutantests
Allergologie 3, 130 - 135 (1978)
99. SCHULTER D.E., SUTTON P.L.:
Venom skin testing and alteration of RAST levels
Ann. Allergy 47, 84 - 86 (1981)

100. SCHWARTZ H.J., KAHN B.:
Hymenoptera sensitivity. II. The role of atopy in the development of clinical hypersensitivity
J. Allergy 45, 87 - 91 (1970)
101. SCHWARTZ D.P., BUCKLEY R.H.:
Serum IgE concentrations and skin reactivity to anti-IgE antibody in a IgA-deficient patients
New Engl. J. Med. 284, 513 - 517 (1971)
102. SETTIPANE G.A., CHAFEE F.H.:
Natural history of allergy to Hymenoptera
Clin. Allergy 9, 385 - 390 (1979)
103. SHELLEY W.B., CARO W.A.:
Detection of anaphylactic sensitivity basophil degranulation response. An experimental study
J. Amer. med. Ass. 182, 172 - 178 (1962)
104. SHULMAN S., BIGELSEN F., LANG R., ARBESMAN C.:
The allergic response to stinging insects: biochemical and immunological studies on bee venom and other bee body preparations
J. of Immunol. 96, 29 - 38 (1966)
105. SHULMAN S.:
Insect allergy: biochemical and immunological analysis of the allergens
Progr. Allergy 12, 246 - 317 (1968)
106. SIRAGANIAN R.P., HOOK W.A., LEVINE B.B.:
Specific in vitro histamine release from basophils by bivalent haptens: evidence for activation by simple bridging of membran-bound antibody
Immunochemistry 12, 149 - 157 (1975)

107. SIRAGANIAN R.P., HOOK W.A.:
Complement-induced histamine release from human basophils. II. Mechanism of the histamine release reaction
J. Immunol. 116, 639 - 646 (1976)
108. SOBOTKA A.K., VALENTINE M.D., BENTON A.W., LICHTENSTEIN L.M.:
Allergy to insect stings. I. Diagnosis of IgE-mediated hymenoptera sensitivity by venom induced histamine release
J. Allergy Clin. Immunol. 53, 170 - 184 (1974)
109. SOBOTKA A.K., MAKVEUX F.J., MARONE G., THOMAS L.L., LICHTENSTEIN L.M.:
IgE-mediated basophil phenomena: quantitation, control, inflammatory, interactions
Immunol. Rev. 41, 171 - 185 (1978)
110. SOBOTKA A.K., ADKINSON N.F., VALENTINE M.D., LICHTENSTEIN L.M.:
Allergy to insect stings. IV. Diagnosis by Radioallergo-sorbent test (R.A.S.T.)
J. Immunol 121, 2477 - 2484 (1978)
111. SUBRAMANIAN N.:
A rapid and sensitive enzymatic-isotopic method for routine assay of histamine in blood, plasma and biopsy tissue: Re-evaluation
Acta Hepato-Gastroenterol. 25, 456 - 458 (1978)
112. SULLIVAN A.L., GRIMLEY P.M., METZGER H.:
Electron microscopic localisation of immunoglobulin E on the surface membran of human basophils
J. Exp. Med. 134, 1403 - 1416 (1971)
113. TAKATSU K., ISHIZAKA K.:
Reaginic antibody formation in the mouse. VII. Induction of suppressor T cells for IgE and IgG antibody responses
J. Immunol. 116, 1257 - 1264 (1976a)

114. TAKATSU K., ISHIZAKA K.:

Reaginic antibody formation in the mouse. IX. Enhancement of suppressor and helper cells activities of primed spleen cells

J. Immunol. 118, 151 - 158 (1977)

115. TERR A.J.:

Allergic diseases

In: Fudenberg H.H., Sites D.P., Caldwell J.L., Wells J.V.: Basic & clinical Immunology 3rd Ed., 513 - 531 (1980), Lange, Los Altos (California)

116. TORSNEY P.J.:

Treatment failure: insect desensitization

J. Allergy Clin. Immunol. 52, 303 - 306 (1973)

117. TUNG A.S., CHIORAZZI N., KATZ D.H.:

Regulation of IgE antibody production by serum molecules. I. Serum from complete Freund's adjuvant immune donors suppresses irradiation-enhanced IgE production in lower responder mouse strains

J. Immunol. 120, 2050 - 2059 (1978)

118. URBANEK R., KARITZKY D.:

Die allergische Reaktion nach Insektenstich

Klin. Pädiat. 189, 467 - 471 (1977)

119. URBANEK R.:

Neue Konzepte der Behandlung von Insektengiftallergien

Dermatosen in Umwelt und Beruf 27, 44 - 48 (1979)

120. URBANEK R.:

Rush hyposensitization of children allergic to hymenoptera venom

In: JOHANSSON: Diagnosis and treatment of IgE-mediated diseases, Excerpta medica, Amsterdam 146 - 158 (1981)

121. VALENTINE M.D., SCHUBERTH K.C., GOLDEN D.B.K., KAGEY-SOBOTKA A., SZKLO M., LICHTENSTEIN L.M.:
Selection of patients for venom immunotherapy
In: JOHANSSON: Diagnosis and treatment of IgE-mediated diseases, Excerpta medica, Amsterdam, 153 - 159 (1981)
122. WAHN U.:
Histaminfreisetzung aus Blutbasophilen
In: Nolte: Allergiediagnostik, Gustav Fischer, Stuttgart 1981
123. WANNER A.:
The role of mucociliary dysfunction in bronchial asthma
Amer. J. Med. 67, 477 - 485 (1979)
124. WIGZELL H.:
Immunological mechanisms in the development of IgE-mediated allergy
In: JOHANSSON: Diagnosis and treatment of IgE-mediated diseases, Excerpta medica, Amsterdam, 1 - 5 (1981)
125. WORTMANN F.:
Die atopischen Allergene, also die "Atopene"
Der Krankenhausarzt, Sonderdruck 3/4, 41 - 43 (1980)
126. WORTMANN F.:
Allergische Reaktionsmechanismen
Allergologie 4, 304 - 307 (1981)
127. YMAN L., ROOSDORP N., SCHRÖDER H., ANDRAE M.-L.:
Methods for the determination of IgE and allergen-specific antibodies
In: JOHANSSON: Diagnosis and treatment of IgE-mediated diseases, Excerpta medica, Amsterdam 74 - 83 (1981)
128. YOCUM M.W., JOHNSTONE D.E., CONDEMI J.J.:
Leukocyte histamine release in Hymenoptera-allergic patients
J. Allergy Clin. Immunol. 52, 265 - 277 (1973)

129. YUNGINGER J.W.:

The sting - revisited

J. Allergy Clin. Immunol. 64, 1 - 2 (1979)

130. ZELEZNICK L.D., HUNT K.J., SOBOTKA A.K., VALENTINE M.D.,
TIPPETT L.O., LICHTENSTEIN L.M.:

Diagnosis of Hymenoptera hypersensitivity by skin testing
with Hymenoptera venoms

J. Allergy Clin. Immunol. 59, 2 - 9 (1977)

131. ZELGER J.:

Allergen - Hauttestungen

In: Nolte: Allergiediagnostik, Dustri, Deisenhofen 1981

132. ZIELINSKI J., CHODSOWSKA E.:

Exercise-induced bronchoconstriction in patients with
bronchial asthma. Its prevention with an antihistaminic
agent

Respiration 34, 31 - 35 (1977)

133. ZIMMERMANN J., WALKENHORST W., ULMER W.T.:

The role of upper airway in antigen-induced broncho-
constriction

Respiration 37, 148 - 156 (1979)

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. H.-W. Baenkler danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die sehr gute und stets prompte Betreuung bei der Anfertigung der Arbeit.

Ebenso sei Herrn Rainer Eberlein für die kollegiale Zusammenarbeit bei der Durchführung der Versuche gedankt.

L E B E N S L A U F

Am 24. September 1955 wurde ich, Hubert Nüßlein, als zweiter Sohn des Polizeibeamten Pankraz Nüßlein und seiner Frau Irmgard, geb. Aumüller in Bamberg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule trat ich 1965 in das Dientzenhofergymnasium Bamberg über. 1972 wechselte ich an das Kaiser-Heinrich-Gymnasium Bamberg, wo ich auch 1974 das Abitur ablegte.

Von 1974 bis 1976 leistete ich zivilen Ersatzdienst beim Malteser-Hilfsdienst in Bamberg.

Vom Sommersemester 1976 bis einschließlich WS 1981/82 studierte ich Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg; die Ausbildung im Praktischen Jahr erfolgte im Wahlfach Dermatologie und in Chirurgie in Erlangen, in Innerer Medizin im Stadtkrankenhaus Hof/Saale.

Am 26. April 1982 erhielt ich die Approbation zum Arzt.

Seit 1.6.1982 bin ich als Assistenzarzt am Institut und Poliklinik für Klinische Immunologie und Rheumatologie der Universität Erlangen-Nürnberg angestellt und habe hier weiterhin die Möglichkeit, mich mit immunologischen und allergologischen Fragestellungen zu beschäftigen.

